Untersuchungen über die Wirkung einer alkylierenden Verbindung (Chinon I) auf menschliche Chromosomen in vitro

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

1967

vorgelegt von
Günter Obe
aus Riesenburg/Westpreussen

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Untersuchungen über die Wirkung einer alkylierenden Verbindung (Chinon I) auf menschliche Chromosomen in vitro

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Günter Obe

aus Riesenburg/Westpreussen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

. Referent: Professor Dr. H. Lüers
. Referent: Professor Dr. K. Günther

'ag der mündlichen Prüfung: 26. Juli 1967
'ag der Promotion:

11. Dez. 1967

Aus dem Institut für Genetik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. Lüers), Berlin-Dahlem

Untersuchungen über die Wirkung einer alkylierenden Verbindung (Chinon I) auf menschliche Chromosomen in vitro

von
Günter Obe

Dissertation, Freie Universität Berlin, Berlin 1967

T E I L I

Text und Tabellen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550823_0044

Inhaltsübersicht

Seite

I. Einleitung..... 1

II. Material und Methodik..... 10

III. Experimenteller Teil..... 15

A. Morphologische Befunde..... 15
1. Achromatische Läsionen (AL)..... 15
2. Chromatidbrüche (B')..... 16
3. Isochromatidbrüche (B")..... 16
4. Translokationen oder Interchange (RB')..... 17

B. Quantitative Auswertung der Versuchsergebnisse..... 22
1. Dosiseffektbeziehungen..... 22
a. 4 1/2 stündige Einwirkungszeit des CHINON I..... 22
b. 24 stündige Einwirkungszeit des CHINON I..... 26
2. Häufigkeitsverteilung der Chromatidbrüche (B') und der Translokationsfiguren (RB')..... 29
a. Chromatidbrüche (B')..... 29
b. Translokationsfiguren (RB')..... 30
3. Häufigkeiten der achromatischen Läsionen (AL) und Chromatidbrüche (B') in Abhängigkeit von der relativen Länge der Chromosomen..... 31
a. Häufigkeiten der achromatischen Läsionen (AL) in Abhängigkeit von der relativen Länge der Chromosomen... 31
b. Häufigkeiten der Chromatidbrüche (B') in Abhängigkeit von der relativen Länge der Chromosomen..... 32

Seite

4. Vergleich der Häufigkeiten der achromatischen Läsionen (AL) und Chromatidbrüche (B') mit dem Armverhältnis der Chromosomen..... 32
a. Vergleich der Häufigkeiten der achromatischen Läsionen (AL) mit dem Armverhältnis der Chromosomen..... 32
b. Vergleich der Häufigkeiten von Chromatidbrüchen (B') mit dem Armverhältnis der Chromosomen..... 33
5. Lokalisation der achromatischen Läsionen (AL) und Chromatidbrüche (B') auf den Chromosomen..... 33
a. Lokalisation der achromatischen Läsionen (AL) auf den Chromosomen..... 33
b. Lokalisation der Chromatidbrüche (B') auf den Chromosomen..... 35

C. Analyse der Translokationsfiguren (Interchangefiguren)..... 38
1. Häufigkeiten der Translokationstypen..... 38
2. Beteiligung der Chromosomen an Translokationen..... 41
3. Interchangekombinationen..... 42
a. Beteiligung der einzelnen Chromosomengruppen an Interchangefiguren im Vergleich zur relativen Länge..... 43
b. Kombination der einzelnen Chromosomengruppen in Interchangefiguren im Vergleich zur relativen Länge..... 43
c. Kombination der einzelnen Chromosomengruppen in Interchangefiguren im Vergleich zur empirischen Bruchhäufigkeit..... 44

Seite

IV Diskussion..... 45

V Zusammenfassung..... 75

VI Literatur..... 78

VII Tabellen

I. Einleitung

Die Chromosomen der höheren Organismen machen im Laufe des Zellteilungszyklus einen charakteristischen Formwechsel durch, der in Verbindung mit den Zellteilungsvorgängen zur Entstehung zweier Tochterzellen aus einer Mutterzelle führt. Die Chromosomensätze der Tochterzellen sind untereinander und mit dem Chromosomensatz der Mutterzelle, aus der sie hervorgegangen sind, identisch.

In der Interphase sind die Chromosomen nicht, oder höchstens als feines Netzwerk sichtbar. Im Laufe der Mitose kontrahieren sich die fadenförmigen Interphasestrukturen und werden damit im Mikroskop als Chromosomen sichtbar. Diese "Individualisierung" erreicht in der Metaphase ihren Höhepunkt und deshalb eignet sich dieses Stadium am besten zur morphologischen und numerischen Analyse der Mitosechromosomen. Im Verlaufe der Anaphase werden die Schwesterchromosomensätze, die aus dem Chromosomensatz der Mutterzelle durch Teilung eines jeden Chromosomes entstanden sind, zu gleichen Teilen auf die beiden Zellpole verteilt. Über das Stadium der Telophase gehen die Chromosomen wieder in die Interphase ein, unter Aufgabe ihrer kompakten Struktur.

Im folgenden sei zunächst ein kurzer Abriß der methodischen Entwicklung gegeben, die im Jahre 1956 zu der exakten Darstellung menschlicher Metaphasechromosomen durch TJIO und LEVAN führte. Die Diploidzahl des Menschen beträgt danach nicht 48, sondern 46 Chromosomen.

Im Jahre 1930 benutzte KEMP erstmals die Technik der Gewebezucht, um Mitosen aus menschlichem Zellmaterial darzustellen. Diese Methode geriet dann aber in Vergessenheit und wurde erst im Jahre 1952 wiederentdeckt (HSU 1952, HUGHES 1952). Die Vorteile der Gewebekulturtechnik für cytologische Untersuchungen liegen vor allem in der großen Zellzahl, der hohen Mitoserate und in der leichten Fixierbarkeit des Materials. Man benötigt frisches Gewebe und ein geeignetes Nährmedium. Dieses kann bestehen aus Körperflüssigkeit, Embryonalextrakt und einem künstlichen Nährmedium (CHU und GILES 1959a), aus Körperflüssigkeit und Embryonalextrakt (HSU 1952) oder aus Körperflüssigkeit und einem künstlichen Nährmedium (MOORHEAD et al. 1960). Die verschiedensten teilungsfähigen Gewebe des Körpers lassen sich in vitro kultivieren. So etwa embryonales Lungengewebe (TJIO und LEVAN 1956), embryonales

Haut- und Milzgewebe (HSU 1952), aber auch Gewebe Neugeborener und Adulter, hier zum Beispiel Haut (LEVAN und HSU 1959, HARNDEN 1960), Lunge, Präputium, Testes, Cervix, Myo- und Endometrium und Ovar (TJIO und PUCK 1958), Milz, Tonsillen, Niere, Muskeln, Thyroidea und Testes (CHU und GILES 1959 a), Knochenmark (FORD et al. 1958), ferner Blut Leukämie-Kranker (KINLAUGH und ROBSON 1961).

Die Entdeckung, daß das aus Bohnen extrahierte Phytohämagglutinin normale menschliche Leukocyten in vitro zur Teilung anregt, alsomitogen auf sie wirkt, ermöglichte die Entwicklung einer Blutkulturmethode, die wesentlich einfacher ist, als die Kultur anderer Gewebe (HUNGERFORD et al. 1959, MOORHEAD et al. 1960, NOWELL et al. 1958, NOWELL 1960, OSGOOD a. BROOKE 1955). Während bei diesen Methoden 10-20 ml Venenblut benötigt werden, hat man in neuerer Zeit Techniken entwickelt, die es ermöglichen, sehr geringe Blutmengen in Kultur zu nehmen. EDWARDS (1962) verwendet 0,5 - 1 ml Kapillarblut, FRØLAND (1962) 0,1 - 0,2 ml, ARAKAKI und SPARKES (1963) sogar nur 0,05 - 0,2 ml Blut.

Um cytologisch auswertbare Metaphaseplatten aus Zellkulturen zu erhalten, bedarf es einiger technischer Kunstgriffe. Zunächst wird die Ausbreitung der Chromosomen in der lebenden Zelle durch einen hypotonen Schock gefördert, indem der Kultur Aqua dest. oder eine Lösung von hypotonem Natriumcitrat zugesetzt wird (HUGHES 1952, MAKINO und NISHIMURA 1952, HSU und POMERAT 1953, TJIO und LEVAN 1956, FORD und HAMERTON 1956). Einen weiteren Vorteil bietet die Anwendung von Colchizin. Dadurch werden Metaphasen angereichert, und die Chromosomen kontrahieren sich stärker als normal. Unter der Einwirkung von Colchizin wird ferner die Chromatidentrennung im Centromer verzögert; die Centromerregion kann hierdurch genau lokalisiert werden. Es entstehen die typischen C-Mitosen (LEVAN 1938). Durch das Zusammenspiel von Colchizinwirkung und hypotonem Schock ist es möglich, menschliche Metaphaseplatten so darzustellen, daß die Chromosomen einzeln in der Zelle liegen und sich nicht überlagern. Die Ausbreitung wird noch durch Quetschen des gefärbten und fixierten Zellmaterials unter dem Deckglas (TJIO und LEVAN 1956) oder durch Auftrocken der fixierten Zellen auf dem Objektträger (ROTHFELS und SIMINOVITCH 1957) unterstützt. Diese Techniken haben die exakte numerische und mor-

phologische Analyse der Metaphasechromosomen des Menschen ermöglicht.

Nachdem zunächst die verschiedenen Autoren sich unterschiedlicher Benennungen der einzelnen Chromosomen und Chromosomengruppen bedient hatten, wurde auf der Denver-Konferenz im Jahre 1960 eine einheitliche internationale Nomenklatur erarbeitet . (Denver Report international study group, Denver 1960). Von den 23 Chromosomenpaaren des Menschen wurden die Autosomen von 1 bis 22 numeriert, wobei das Chromosomenpaar Nr. 1 das größte und das Chromosomenpaar Nr. 22 das kleinste des Satzes ist. Für die Geschlechtschromosomen behielt man die konventionelle Bezeichnung X bzw. Y bei. Die Chromosomenpaare wurden untereinander in einzelne, mehr oder weniger gut definierbare Gruppen wie folgt zusammengefaßt:

Gruppe 1 - 3 : Große Chromosomen mit medianem (Nr. 1 und 3) und submedianem (Nr. 2) Centromer.

Gruppe 4 - 5 : Große Chromosomen mit submedianem Centromer.

Gruppe 6 - 12 : Chromosomen mittlerer Größe, mit mehr oder weniger submedianem Centromer. In diese Gruppe gehört auch das X-Chromosom.

Gruppe 13 - 15 : Mittelgroße Chromosomen. Sie sind akrozentrisch und besitzen Satelliten.

Gruppe 16 - 18 : Kleine Chromosomen mit medianem (Nr. 16) oder submedianem (Nr. 17 und 18) Centromer.

Gruppe 19 - 20 : Kleine Chromosomen mit medianem Centromer.

Gruppe 21 - 22 : Kleine akrozentrische Chromosomen mit Satelliten. In diese Gruppe gehört auch das Y-Chromosom, das jedoch keine Satelliten trägt.

Weitere Charakteristika einzelner Gruppen und Chromosomen wurden auf einer internationalen Konferenz in London zusammengestellt (LONDON GROUP 1963).

Mit Hilfe der Technik von TJIO und LEVAN (1956) ist es also möglich geworden, die Chromosomen des Menschen einzeln zu charakterisieren und zu ordnen. Damit war der Weg geebnet zur Erkennung von numerischen Abweichungen von der normalen Chromosomenzahl (2n = 46), zur Erfassung von Schäden an einzelnen Chromosomen und von Strukturumbauten.

Abweichungen von der normalen Chromosomenzahl kommen in natürlichen pflanzlichen und tierischen Populationen häufig vor (Zusammenstellungen bei STEBBINS 1950, WHITE 1954). Die erste beim Menschen entdeckte Aneuploidie war die mit dem Krankheitsbild des Mongolismus verbundene Trisomie des Chromosoms Nr. 21 (LEJEUNE et al. 1959). Inzwischen wurde eine ganze Anzahl der verschiedensten Aneuploidien beim Menschen gefunden, die in den meisten Fällen mit mehr oder weniger schweren klinischen Syndromen einhergehen (Zusammenstellung bei TURPIN und LEJEUNE 1965). Numerische Aberrationen in einzelnen Zellen treten aber auch bei klinisch normalen Personen auf (JACOBS et al. 1961, JACOBS 1964). In Zellpopulationen aus Gewebekulturen findet sich immer eine geringe Zahl polyploider Zellen (JACKSON und LINDAHL-KIESSLING 1963, OBE 1965, SCHWARZACHER und SCHNEDL 1965). Variationen in der Größe bestimmter Chromosomen bei phänotypisch normalen Menschen wurden mehrfach beschrieben. Es handelt sich um Änderungen in der Länge der Satellitenarme der betreffenden Chromosomen (CHANDRA und HUNGERFORD 1963, COOPER und HIRSCHHORN 1962, THERKELSEN 1964, WOLF et al. 1964). Auch Schwankungen in der Größe des Y-Chromosoms kommen vor (BENDER und GOOCH 1964, BISHOP et al. 1962, DE LA CHAPELLE 1966, GRIPENBERG 1964, WENNSTRÖM und DE LA CHAPELLE 1963, VAN WIJK et al. 1962).

Spontan auftretende Chromosomenbrüche finden sich sowohl bei Tieren (BROWN 1960, WHITE 1954) als auch bei Pflanzen (Zusammenfassung bei SHARMA und SHARMA 1960). Ein centrisches Chromosomenfragment wurde z.B. bei einer Mutter und ihrem oligospermen Sohn beschrieben (SMITH et al. 1965). Ebenso lassen sich in Kulturen menschlicher Gewebe spontane strukturelle Aberrationen nachweisen (BENDER et al. 1962, BENDER und GOOCH 1962a, 1963a, vorliegende Arbeit).

Reziproke Translokationen und Inversionen finden sich nicht selten in natürlichen pflanzlichen und tierischen Populationen (Zusammenstellungen bei DOBZHANSKY 1949, JOHN und LEWIS 1966, LÜERS und ULRICH 1959, STEBBINS 1950, WHITE 1954). Beim Menschen sind Translokationen bei phänotypisch normalen Personen offenbar sehr selten. Ein Beispiel ist der Translokationsmongolismus. Er wird von phänotypisch normalen Probanden übertragen, die aber nur 2n = 45 Chromosomen besitzen. In ihrem Karyotyp findet sich eine

Translokation zwischen einem Chromosom der Gruppe 13-15 und einem Chromosom Nr. 21. Der normale Genbestand ist also erhalten geblieben, es liegt nur eine Änderung in der Anordnung der Gene vor. Bei der Reduktionsteilung können so Gameten entstehen, die außer dem translozierten, noch ein freies Chromosom Nr. 21 enthalten, was nach Befruchtung durch eine normale Gamete praktisch zu einer Trisomie Nr. 21 führt, obwohl numerisch nur 2n = 46 Chromosomen vorhanden sind (POLANI et al. 1960). Die Häufigkeit, mit der solche Translokationen auftreten, liegt in der Größenordnung der spontanen Mutationsrate (POLANI et al. 1965). Ähnliche Translokationen kommen auch innerhalb der Chromosomengruppe 21 - 22 vor (POLANI et al. 1965). Äußerst selten findet man in einzelnen Metaphaseplatten aus Gewebekulturen von normalen Personen Translokationen (GERMAN 1964, HUNGERFORD 1964, eigene Beobachtung). Sehr häufig finden sich dagegen morphologische und numerische Abweichungen in den Zellen von Krebsgeweben der unterschiedlichsten Herkunft (ADAMS et al. 1961, BAIKIE et al. 1960, BAYREUTHER 1960, COURT BROWN und TOUGH 1963, FRACCARO et. al. 1965, HAUSCHKA 1961, 1963, HOUSTEN et al. 1964, KOLLER 1964, LEVAN und BIESELE 1958, LEVAN et al. 1963, LÜERS et al. 1962, LÜERS et al. 1963, MAKINO und AWA 1965, MELANDER 1963, NOWELL und HUNGERFORD 1960a, b, 1961, SANDBERG et al. 1960, 1961, TRUJILLO und OHNO 1963).

Als Folge von gewissen Virusinfektionen treten ebefalls verschiedenartige Chromosomenanomalien auf. Eine solche Beobachtung machten zuerst NICHOLS et al. (1962) mit Hilfe der Blutkultur - methode bei Patienten, die an Masern erkrankt waren (AULA 1963, 1965, GRIPENBERG 1965, HARNDEN 1964, MAKINO et al. 1965, NICHOLS 1963, NICHOLS und LEVAN 1964). Ferner haben Untersuchungen an Aborten und Totgeburten Chromosomenaberrationen verschiedenster Art aufgedeckt (CARR 1963, 1965, CLENDENIN und BENIRSCHKE 1963, NAUJOKS 1962, SZEMERE et al. 1966, SZULMAN 1965, THIEDE und SALM 1964).

Experimentelle Induktion von Chromosomenbrüchen, Chromosomenumbauten und von Aneu- oder Polyploidien kann durch unterschiedliche Eingriffe in das normale Zellgeschehen erreicht werden. Zum ersten Male gelang es MULLER (1927) durch Anwendung von Röntgenstrahlen bei Drosophila melanogaster neben Genmutationen experimentell auch Chromosomenmutationen zu induzieren. Unmittelbar darauf setzte eine stürmische Entwicklung experimentellen Mu-

tationsforschung an Pflanzen, Tieren und später auch an Mikroorganismen ein. Soweit es sich um die Untersuchung von Chromosomen- und Genommutationen handelt, ist dank der modernen in vitro Techniken nun auch der Mensch im Prinzip der experimentellen Mutationsforschung zugänglich geworden. Gleiches gilt auch in verstärktem Ausmaß für die übrigen Säuger.

Grundsätzlich lassen sich morphologische und numerische Chromosomenaberrationen durch physikalische, biologische und chemische Noxen induzieren.

Physikalische Noxen: Seit MULLER (1927) gibt es eine fast unübersehbare Anzahl von Untersuchungen über die Induktion von Chromosomenschäden durch ionisierende Strahlen bei den verschiedenartigsten Objekten (Zusammenstellungen bei CATCHESIDE 1948, EVANS 1962, GILES 1954, KAUFMANN 1954, LEA 1955, MULLER 1954).

Beim Menschen wurden Chromosomenaberrationen in vielen Fällen bei Personen gefunden, die Röntgenstrahlen (BENDER 1960, 1964, BENDER und GOOCH 1961b, 1962a, 1963a, BLOOM und TJIO 1963, 1964, BUCKTON et al. 1962,BUCKTON und PIKE 1964, 1965, CONEN et al. 1963, COURT BROWN et al. 1965, FLIEDNER et al. 1959, FLIEDNER et al. 1964, GOODLIN 1962, LINDGREN und NORRYD 1962, MILLARD, 1965 MOORE et al. 1964, MOURIQUAND et al. 1964, NEWCOMBE und COHEN 1963, NORMAN et al. 1964, SCHMICKEL et al. 1964, STEWART und SANDERSON 1961, TOUGH et al. 1960, VISFELDT, 1964) oder die therapeutischen Dosen von radioaktivem Jod (BOYD et al. 1961, MACINTYRE und DOBYNS 1962, OISHI und POMERAT 1964) ausgesetzt waren.

In vitro lassen sich sehr leicht Aneuploidien, Brüche und Umbauten an den Chromosomen des Menschen durch Röntgenstrahlen (BELL und BAKER 1962, 1965, BELL 1964, BENDER 1964, BENDER 1957, 1958, 1962, BENDER und WOLFF 1961, BENDER und GOOCH 1962b, 1963b, CHU und GILES 1959b, CHU et al. 1961, LINDSTEN 1959, NOWELL et al. 1964, PUCK 1958, SASAKI et al. 1963, YOSHIDA und MAKINO 1963), durch Co^{60} Gammastrahlen (OHNUKI et al. 1961) durch radioaktives Jod (OISHI und POMERAT 1964) oder auch durch Substanzen die ^{3}H enthalten (BENDER et al. 1962) induzieren. Chromosomenaberrationen nach Einwirkung von UV-Strahlen auf Gewebekulturen vom Chinesischen Hamster fand CHU (1965a, b). Temperaturschocks haben in vitro eine chromosomenschädigende Wirkung auf menschliche Zellen (HAMPEL und LEVAN 1964, CERNY et al. 1965, OSTERTAG 1964).

Biologische Noxen: Zum ersten Male konnten HAMPAR und ELLISON (1961) in mit Herpes simplex Virus infizierten Gewebekulturen vom Chinesischen Hamster Chromosomenbrüche und Umbauten nachweisen. Auch in Kulturen menschlicher Gewebe konnten Chromosomenschäden der verschiedensten Art durch Virusinfektion induziert werden (vgl. NICHOLS 1966).

Chemische Noxen: AUERBACH war es im Jahre 1943 gelungen, mit Senföl Mutationen bei Drosophila melanogaster auszulösen (AUERBACH 1943, AUERBACH und ROBSON 1944, 1946). Gleichzeitig beschrieb OEHLKERS (1943) Strukturumbauten an den Meiosechromosomen von Oenothera, die er nach Applikation von Äthylurethan fand. DARLINGTON und KOLLER (1947) veröffentlichten Versuchsergebnisse über die Induktion von Chromosomenbrüchen und Chromosomenumbauten durch Senfgas bei Allium cepa und Tradescantia bracteata, die zum Teil schon auf die Jahre 1942 und 1943 zurückgehen. Damit war also nachgewiesen, daß es möglich ist, auch mit Hilfe chemischer Eingriffe Punkt- und Chromosomenmutationen auszulösen. Seitdem wurde eine Fülle von Stoffen nach diesen Gesichtspunkten geprüft (Zusammenstellungen bei EVANS 1962, KIHLMAN 1961, LOVELESS 1966, RIEGER und MICHAELIS 1962, RÖHRBORN 1965, SHARMA und SHARMA 1960). Diejenigen Stoffe, die die Wirkung ionisierender Strahlen auf das biologische Material nachahmen, werden Radiomimetika genannt (DUSTIN 1947, Zusammenstellungen bei FEINE 1959, ROSS 1962, WHEELER 1962). Die Radiomimetika wirken cytostatisch und cancerogen. Nach Behandlung von Organismen mit derartigen Stoffen treten Organveränderungen auf, die den Schäden nach Einwirkung von Röntgenstrahlen sehr ähnlich sind. Im Hinblick auf unsere Untersuchungen interessiert vor allem ihre mutagene Wirkung, besonders ihre Fähigkeit, Chromosomenbrüche zu induzieren, die eine Voraussetzung für die Entstehung von Chromosomenmutationen sind.

Die "echten" Radiomimetika gehören alle zu der Stoffklasse der alkylierenden Agentien. Diese Stoffe haben die Eigenschaft, eine Alkylgruppe ($C_n H_{2n+1}$) an andere Atome oder Moleküle anzulagern. Die reaktiven Gruppen dieser alkylierenden Substanzen sind folgende (vgl. RIEGER und MICHAELIS 1962):

S - Lost	$- S - CH_2.CH_2.Cl$
N - Lost	$- N - CH_2.CH_2.Cl$
halogenierte Butylätherderivate	$- O - (CH_2)_4.Br$
Epoxyde	$- CH - CH_2$ (O)
Äthylenimine	$- N$ (CH_2, CH_2)
Methansulfonsäure-ester	$- O - SO_2.CH_3$

In der Zelle scheint es vor allem zu einer Alkylierung der DNS zu kommen und dort wiederum zunächst am N - 7 Atom des Guanins (WHEELER 1962).

Untersuchungen über die Wirkungsweise dieser Stoffe auf biologisches Material haben für den Menschen eine hervorragende Bedeutung. Manche dieser an tierischem und pflanzlichem Material als mutagen erkannten Stoffe werden therapeutisch eingesetzt und finden besonders als Cytostatika Verwendung. Somit besteht auch die Gefahr einer genetischen Schädigung des Menschen (LÜERS 1955, 1956, LÜERS und RÖHRBORN 1961, 1965, RÖHRBORN 1965).

Die moderne cytologische Technik hat es möglich gemacht, die Wirkung derartiger Stoffe auf die Chromosomen des Menschen zu untersuchen und aus der vergleichenden Betrachtung der Ergebnisse an Pflanze, Tier und Mensch mit aller Vorsicht Aussagen über die mögliche mutagene Wirkung einer Verbindung am Menschen zu machen. Einige Anhaltspunkte für die schädigende Wirkung solcher Stoffe auf das chromosomale Material in vivo ließen sich gewinnen aus cytologischen Untersuchungen des Blutes von Patienten, die mit bestimmten Cytostatika behandelt worden waren. Es zeigte sich eine deutlich erhöhte Aberrationsrate nach Behandlung mit Stickstofflost (CONEN und LANSKY 1961) sowie mit Cytoxan (ARRIGHI et al. 1962).

Seit HSU und SOMERS (1961) die chromosomenbrechende Eigenschaft eines Stoffes (5 - Bromodeoxyuridin) zum ersten Male an

Zellkulturen von Hamster und Maus cytologisch bearbeitet haben, sind eine Reihe ähnlicher Untersuchungen auch an menschlichen Zellkulturen durchgeführt worden (Zusammenstellung bei OSTERTAG 1966).

Zu den alkylierenden Verbindungen, deren mutagene Wirkung an Drosophila melanogaster besonders eingehend untersucht worden sind, zählt das 2,5-Bisäthyleniminobenzochinon-1,4 (Chinon I, BAYER G 4073)(BELITZ 1957, 1959, LÜERS 1956, LÜERS und RÖHRBORN 1961,1965). Das Chinon I ist eine Äthyleniminverbindung und gehört damit zu den stärksten chemischen Mutagenen innerhalb der Gruppe der alkylierenden Agentien. Für die Äthylenimine konnten LÜERS und RÖHRBORN (1965) eine positive Korrelation zwischen der Anzahl ihrer reaktiven Gruppen und der mutagenen Wirkung bei Drosophila melanogaster nachweisen. Der Grundkörper des Chinon I, das p-Chinon erwies sich im Drosophilaversuch als nicht mutagen (LÜERS und RÖHRBORN 1965).

Die bisher vorliegenden Untersuchungen mit Chinon I ließen es als sinnvoll erscheinen, die Wirkung dieser Substanz auf Kulturen menschlicher Gewebe zu prüfen, um das Wirkungsmuster dieses Stoffes noch genauer kennen zu lernen. Als Gewebe wurde das Blut gewählt, da es im Rahmen dieser Untersuchung am leichtesten zugänglich war.

Die hemmende Wirkung von Chinon I auf den Yoshida-Tumor der Ratte beschreiben DOMAGK et al. (1954).

II. Material und Methodik

Alle Experimente der vorliegenden Arbeit wurden mit dem Blut klinisch normaler Personen durchgeführt. Als Kulturmethode wurde diejenige nach ARAKAKI und SPARKES (1963) in leicht abgewandelter Form gewählt. Als Nährmedium verwendeten wir das Medium 199 nach MORGAN et al. (1950) unter Zusatz von Penicillin, Streptomycin, Phytohämagglutinin M (DIFCO) und Humanserum in folgender Zusammensetzung:

Substanz	Menge in ml
Medium 199	4,2
Humanserum (AB, Rh^+)	0,8
Phytohämagglutinin M	0,1 (gelöst in Medium 199)
Penicillin (100 IE)) Streptomycin (0,001 g))	0,02

Medium 199 und Phytohämagglutinin M wurden von der Firma DIFCO bezogen, das Humanserum von der Berliner Blutbank. Als Antibiotika dienten Penicillin Göttingen und Dihydrostreptomycinsulfat der Firma Heyl Berlin. Dem so hergestellten Medium wurden jeweils 0,2 ml Blut zugesetzt, das aus der Fingerkuppe einer Versuchsperson mit einer heparinisierten Tuberkulinspritze (Heparin Vitrum) entnommen wurde. Nach Zugabe des Blutes wurde die Kanüle noch mit 0,08 ml Medium 199 durchgespült, um einen Zellverlust möglichst zu vermeiden.

Als Kulturgefäße verwendeten wir Glasflaschen von 30 ml Inhalt mit einem verchromten Metallschraubverschluß. Dieser Verschluß hatte in der Mitte eine kreisförmige Öffnung, die mit einer Silikonscheibe unterlegt war. Sie hatte den gleichen Umfang wie die Flaschenöffnung und wurde durch den Schraubverschluß und den oberen Rand der Kulturflasche festgehalten. Die Vorrichtung erlaubte durch Einstechen von Kanülen das Einbringen von Substanzen und Blut in die Kulturflaschen ohne vorheriges Öffnen des Verschlusses. Dadurch verminderte sich die Infektionsgefahr wesentlich. Um beim Einspritzen der Flüssigkeiten den notwendigen Druckausgleich zu gewährleisten, verwendeten wir ein Luftventil. Es bestand aus einer Kanüle, die durch ein mit Watte verschlossenes Röhrchen Infektionskeime von außen abhielt. Alle Geräte wurden vor Gebrauch gründlich

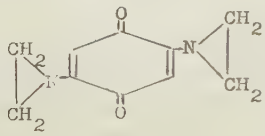
gereinigt und sterilisiert.

Die Übertragung von Medium und Serum erfolgte mit einer 5 ml Spritze, die der Antibiotika, des Phytohämagglutinins, des Blutes und des Spülmediums mit einer Tuberkulinspritze. Für einen Versuchsansatz waren also zwei Spritzen nötig.

Beim Ansetzen der Kulturen haben wir folgende Reihenfolge der Arbeitsgänge eingehalten:

(1) Lösen von 1 g Dihydrostreptomycin in 20 ml Medium 199 (mehrere Wochen brauchbar).
(2) Lösen von 10.000 IE Penicillin G (Na-Salz) in 2 ml von (1) (frischer Ansatz vor jedem Versuch).
(3) Auflösen von Phytohämagglutinin M (PHA M) in 5 ml Medium 199 (etwa zwei Wochen haltbar).
(4) Einbringen von 0,02 ml von Lösung (2) in die Kulturflasche.
(5) Zugabe von 0,1 ml PHA M.
(6) Zugabe von 0,8 ml Humanserum.
(7) Auffüllen mit 4,2 ml Medium 199.
(8) Entnahme von Blut.
(9) Einbringen von 0,2 ml Blut in die Kulturflasche.
(10) Nachspülen mit 0,08 ml Medium 199.

Der Zugabe von Substanzen und Blut in die Kulturflasche diente jeweils die gleiche Kanüle, deren obere Öffnung zwischen den einzelnen Schritten mit sterilisierter Aluminiumfolie verschlossen war. Luftventil und Kanüle wurden nach Schritt 10 entfernt und der Flaschenverschluß zusätzlich mit Alumiumfolie umwickelt. Nach vorsichtigem Durchmischen des Flascheninhaltes unter gleichmäßigem leichten Schütteln (Schaumbildung vermeiden!) wurde die Flasche schräg mit dem Verschluß nach oben liegend bei 37° C inkubiert. Die Inkubationszeit betrug 72 Stunden. 4 1/2 Stunden vor Bebrütungsende erhielt die Kultur 0,1 mg Colcemid (Desacetylmethylcolchizin CIBA), statt des sonst üblichen Colchizins. Das Blut einer Versuchsperson diente jeweils zum Ansetzen mehrerer Parallel-Kulturen. Während wir einige dieser Kulturen als Kontrollen verwendeten, gaben wir den anderen die zu testende Substanz, das Chinon I, zu.



CHINON I

Als Lösungsmittel für das Chinon I nahmen wir Leitungswasser (in Aqua dest. zersetzt es sich sehr rasch). Die Lösung wurde vor jedem Versuch frisch angesetzt und in verschiedenen Konzentrationen 4 1/2 Stunden, 24 - bzw. 32 Stunden vor Ende der Inkubationszeit den Kulturen zugegeben. Die Lösungsmenge betrug in den 4 1/2-Stunden-Serien 0,1 ml und in den 24 - bzw. 32-Stunden-Serien 0,01 ml. Die Ausgangslösung bestand aus 1000 ml Leitungswasser, in dem die gewünschte Stoffmenge gelöst war. Da die Löslichkeit des Chinon I sehr schlecht ist, löste sich die Substanz erst nach langem Schütteln (1 Stunde). Nach entsprechenden Verdünnungen der Ausgangslösung durch Aufsaugen bestimmter Mengen Leitungswasser und Lösung mit einer Tuberkulinspritze, wurden mehrere Parallelkulturen mit unterschiedlichen Substanzmengen versetzt. Die Konzentrationen in den Kulturen lagen im Bereich von 0,0125 γ bis 0,2 γ pro Milliliter Kulturflüssigkeit bei den 4 1/2 Stunden Serien und von 0,01 γ bis 0,04 γ pro Milliliter Kulturflüssigkeit bei den 24- und 32- Stunden-Serien (siehe "Experimenteller Teil"). Als Kontrollen galten Kulturen ohne jeden Zusatz (KO_1), solche, denen 4 1/2 Stunden vor Inkubationsende 0,1 ml Leitungswasser und solche, denen 24 Stunden vor Kulturende 0,01 ml Leitungswasser zugegeben worden war (KO_2). Zu den wenigen 32-Stunden-Serien setzten wir keine Kontrollen an. Die Chinon I-Lösung wurde nicht sterilisiert. Während der Zugabe der Lösung standen die Kulturen im Wasserbad bei 37° C und kamen anschließend nach vorsichtigem Umschütteln in den Brutschrank zurück.

Nach Ablauf der 72stündigen Inkubationszeit wurden die Kulturen nach folgendem Schema aufgearbeitet:

(1) 8 Minuten zentrifugieren des Inhaltes der Kulturflaschen bei 800 Umdrehungen (einfache Zentrifuge von etwa 30 cm Durchmesser).

(2) Absaugen des Überstandes und Auffüllen auf 1 ml mit Aqua bidest. von 37°C. Nach gründlichem Durchmischen des Wassers mit dem Niederschlag erneute Inkubation bei 37°C für 20 Minuten.

(3) 8 Minuten zentrifugieren bei 800 Umdrehungen.

(4) Absaugen des Überstandes und Auffüllen auf 1 ml mit einem frisch hergestellten Gemisch aus 3 Teilen Methylalkohol und einem Teil Eisessig (Fixierung!). Gründliches Durchmischen

von Fixierflüssigkeit und Niederschlag.

(5) 10 Minuten zentrifugieren bei 1000 Umdrehungen.

(6) Möglichst vollständiges Absaugen des Überstandes und erneute Zugabe von frischem Fixiergemisch, bis eine mäßig dünne Zellsuspension entsteht (0,5 - 1,0 ml).

(7) Auftropfen der Zellsuspension auf trockene staubfreie Objektträger.

(8) Färben der aufgetrockneten Suspension mit einer Lösung von 2 % Orcein in 65%iger Essigsäure.

(9) Entwässern in 95%igem und absoluten Alkohol.

(10) Einbetten der Präparate in Euparal.

Zum besseren Verständnis der Technik soll noch kurz auf die Wirkungsweise des Phytohämagglutinins (PHA) eingegangen werden. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wirkt es mitogen auf eine bestimmte Gruppe der Leukocyten. Wahrscheinlich sind es die kleinen 6 - 7μ messenden Lymphocyten, die auf den mitogenen Stimulus von PHA ansprechen. Sie wandeln sich dabei um in große blastenähnliche Zellen von etwa 15μ Durchmesser. Diese sogenannten transformierten Zellen treten dann in die Mitose ein. Die Mitoseaktivität erreicht nach 72 Stunden Inkubationszeit ein Maximum (CARSTAIRS 1962, ROBBINS 1964). Das PHA wirkt auf die kleinen Lymphocyten offenbar als Antigen. Diese Eigenschaft des PHA scheint zur Transformation der kleinen Lymphocyten zu führen und diese transformierten Zellen reagieren dann vermutlich durch Antikörperbildung. Gleichzeitig erwerben sie die Fähigkeit zur mitotischen Teilung (COULSON und CHALMERS 1964, ELVES et al. 1963 a, b). Die Zahl der Leukocyten beträgt bei der hier angegebenen Kulturmethode etwa 0,1 - 0,4 . 10^6 pro ml Kulturflüssigkeit (ARAKAKI und SPARKES 1963). Der Anteil der kleinen Lymphocyten beträgt etwa 22 - 25 % der gesamten weißen Blutzellen (MITCHELL 1956). Somit sind etwa 0,4 - 1,0 . 10^5 Zellen pro ml Kulturflüssigkeit vorhanden, die nach Transformation in die Mitose eintreten können.

Die mikroskopische Analyse erfolgte mit einem Leitz-Mikroskop (Ölimmersion 100fach und Periplanokulare 10fach). Es wurden nur solche Metaphaseplatten ausgewertet, die nicht mehr als drei Chromosomenüberlagerungen zeigten. Weitaus die meisten der erfaßten Platten waren überschneidungsfrei. Wir haben nur Metaphase-

platten untersucht, die 46 Chromosomen oder ein Vielfaches davon enthielten. Bei der Zählung war die Anzahl der Centromeren bestimmend.

Bei den 4 1/2-Stunden-Serien fertigten wir von Platten mit Defekten an den Chromosomen Mikrofotografien an (LEITZ-Kamera mit Mikrofotozwischenstück und Agepe Dokumentenfilm, Ölimmersion 100fach, Periplanokular 8fach). Die Negative wurden mit einem Filmlesegerät (PHYWE) auf Zeichenpapier projiziert und die geschädigten Chromosomen nach dieser Projektion gezeichnet. Anhand ihres Schenkelverhältnisses und ihrer relativen Größe (Vergleichswerte aus DENVER - REPORT 1960) wurde ihre Gruppenzugehörigkeit und wenn möglich auch ihre genaue Stellung im DENVER-System bestimmt. Die Zeichnungen dienten dann zur Abmessung der Lage von Defekten auf den Chromosomen. Die Mikrofotografien geschädigter Metaphaseplatten aus den 24- und 32-Stunden-Serien wurden auf AGFA-Positivpapier vergrößert (12,7 x 17,8 cm). Aus diesen Bildern wurden die Chromosomen herausgeschnitten, nach dem DENVER-System geordnet und auf vorgedruckte Karten aufgeklebt. So konnte bestimmt werden, welche Chromosomen geschädigt waren, und wo die Defekte auf den einzelnen Chromosomen lokalisiert waren. Waren Chromosomenumbauten (Translokationen) vorhanden, so fehlten die daran beteiligten Chromosomen bei der Einordnung der einzelnen Chromosomen in das System und konnten auf diese Weise identifiziert werden. Zum besseren Verständnis der Morphologie der verschiedenen Chromosomenaberrationen haben wir diese nach den Präparaten gezeichnet. Dazu wurden die entsprechenden Metaphaseplatten mit einer Mikroprojektionseinrichtung (Leitz) auf ein Zeichenblatt projiziert und die Umrisse der entsprechenden Chromosomen mit Bleistift nachgezogen (Vergrößerung etwa 4500fach) Die genaue Ausführung dieser Umrißzeichnungen erfolgte anhand des mikroskopischen Bildes.

Folgende Möglichkeiten dienten demnach der Analyse von Schädigungen an den Chromosomen:

(1) Direkte mikroskopische Analyse.

(2) Zeichnungen nach Projekten von Mikrofilmen.

(3) Ausschneiden der Chromosomen aus stark vergrößerten Reproduktionen von Mikroaufnahmen und Ordnen nach dem DENVER-System.

(4) Zeichnungen nach direkter Projektion von Präparaten.

III. Experimenteller Teil.

Morphologische Befunde:

Es bestehen bekanntlich keine qualitativen Unterschiede zwischen experimentell induzierten Chromosomenaberrationen und solchen, die spontan auftreten. Die quantitativen Unterschiede jedoch sind erheblich, und nur sie machen die Wirkung einer mutagenen Substanz auf die Chromosomen in vitro nachweisbar. Besonders eindrucksvoll ist dieser quantitative Aspekt der Wirkung des Chinons I bei der Betrachtung der Chromosomenumbauten (Translokationen oder Interchange), die, wie in der Einleitung bereits erwähnt, nur äußerst selten in Metaphasen aus unbehandelten Kulturen gefunden werden können.

Im folgenden werden alle morphologischen Veränderungen an den Chromosomen beschrieben, die in unseren Experimenten beobachtet wurden, ohne dabei zunächst auf die quantitativen Verhältnisse einzugehen.

1. Achromatische Läsionen (AL)

Dieser Schädigungstyp wird häufig auch als "gap" bezeichnet. Andere synonym verwendete Ausdrücke sind: "non-staining gaps", achromatische Regionen, achromatische Lücken oder auch Färbelücken. Achromatische Läsionen sind Lücken in den durch Orcein oder anderen DNS-Farbstoffen, z.B. Feulgen-Färbung, gefärbten Chromatiden, die deren ganzen Querschnitt einnehmen (Abb. 4, 5, 6, 16 - 20). Meist finden sie sich nur in einer Chromatide, selten an etwa gleicher Stelle in der homologen Chromatide (Abb. 6, Nr. 3, Fig. 3). Diese Lücken zeigen verschiedene Grade der Ausprägung von nur schwach gefärbten Arealen bis zu völlig ungefärbten Regionen. Auch die Länge der Läsionen kann sehr unterschiedlich sein. Ein entscheidendes Kriterium für die Einordnung derartiger Schäden am Chromosom unter die achromatischen Läsionen ist die äußerlich unveränderte Form des Chromosoms. Der einzige Unterschied, den ein Chromosom mit einer achromatischen Läsion gegenüber einem ohne eine solche aufweist, ist eben nur die Färbelücke.

2. Chromatidbrüche (B')

Die achromatischen Läsionen leiten über zu den echten Chromatidbrüchen (B') (Abb. 1 - 3, 5, 6, 16 - 20, 22 - 24) Chromosomen mit Chromatidbrüchen unterscheiden sich in ihrer Morphologie von normalen Chromosomen. Diese Unterschiede können verschieden stark ausgeprägt sein.
(a) Die ungeschädigte Chromatide ist etwa auf der Höhe ihres gebrochenen Partners nach der vom Bruch wegstrebenden Seite abgebogen. Sie bildet dann meist zu ihrer ursprünglichen Lage einen spitzen Winkel, der jedoch in einigen Fällen auch 90° übschreiten kann. Das abgebrochene Chromatidende liegt dann meist parallel zu der abgebogenen Chromatide, hat deren Lageveränderung also mitgemacht. Das mit dem Centromer verbunden gebliebene Chromatidbruchstück kann von der intakten Chromatide weggebogen sein (Abb. 5, Reihe 2, Abb. 6, 16, 18 - 20). Weiterhin kann das abgebrochene Chromatidstück wohl noch parallel zu seinem Partnerchromatid liegen, aber an der ihm ursprünglich abgewandten Seite. Es ist gleichsam umgeklappt (Abb. 5, Reihe 3, Abb. 6, 19).

(b) Das abgebrochene Chromatidende liegt in der Metaphaseplatte ein Stück von seinem zugehörigen Chromosom entfernt, hat sich also ganz von ihm gelöst und ist in Extremfällen nicht mehr ohne weiteres dem Chromosom zuzuordnen, dem es entstammt. Die mit dem Centromer verbunden gebliebenen Chromatiden können trotzdem die unter (a) beschriebenen Lageveränderungen zeigen (Abb. 5, 6, 17, 18, 20).

3. Isochromatidbrüche (B'')

Als Isochromatidbrüche (B'') werden solche Brüche bezeichnet, die in beiden Chromatiden eines Chromosoms, an nach morphologischen Gesichtspunkten homologen Stellen, aufgetreten sind (Abb. 1, 4, 5, 6, 16 - 20, 22). Das Ergebnis eines Isochromatidbruches ist ein verkürztes Chromosom und eine centromerlose aus zwei gleichlangen und mehr oder weniger parallel zueinander liegenden Chromatidbruchstücken bestehende Struktur. Die Centromerlosigkeit unterscheidet solche Gebilde meist deutlich von den kleinen Chromosomen

Nr. 21, 22 und Y, deren Größe sie sehr häufig haben. Das Isochromatidbruchstück und das dazugehörige Chromosom können räumlich so angeordnet sein, daß ihre Zusammengehörigkeit außer Zweifel steht (Abb. 1, 5, letzte Reihe, Abb. 6, 16). Häufig liegen die Isochromatidbruchstücke in der Metaphaseplatte aber weit entfernt von den zugehörigen Chromosomen und können diesen dann nur in den seltensten Fällen zugeordnet werden (Abb. 1, 16, 18). Ein Grenzfall eines Isochromatidbruches liegt vor, wenn das Chromosom im Centromer durchbricht. Man nennt diesen Vorgang Misdivision (DARLINGTON 1939). Morphologisch gesehen entstehen dabei zwei acrocentrische Chromosomen (Abb. 1, 16).

Translokationen oder Interchange (RB')

Die Tendenz gebrochener Chromatidenden wieder zu verheilen, führt häufig zur Verknüpfung von nicht zusammengehörigen Chromatidbruchenden, und es treten Chromosomen miteinander in Beziehung, die im normalen Chromosomensatz als Einzelelemente vorliegen. Derartige sekundäre Beziehungen können sowohl zwischen homologen (Abb. 8, Reihe 1, Fig. 1), als auch zwischen nichthomologen (z.B. Abb. 13, Reihe 3) Chromosomen zustande kommen. Sie sind in der dem beschriebenen Ereignis folgenden Metaphase in ganz unterschiedlicher morphologischer Ausprägung sichtbar.
Theoretisch lassen sich Translokationsfiguren zwischen zwei Chromosomen nach ihrer möglichen Entstehungsweise gruppieren (EVANS 1961) Abb. 7. Es gibt zunächst zwei große Gruppen von Translokationsfiguren, die X-förmigen und die U-förmigen, je nachdem, ob sich die Bruchenden zweier Chromatidbrüche so miteinander vereinen, daß sich die Chromatiden überkreuzen (X) Abb. 10, Reihe 1, Fig. 1, oder ob sie U-förmig verheilen (U) Abb. 18 b, Nr. 4, Fig. 1. Diese beiden Gruppen lassen sich wiederum in je zwei Gruppen aufteilen, die sich durch die Lage der zueinander in Beziehung getretenen Chromosomen unterscheiden. Sie können in Bezug auf lange und kurze Chromatidschenkel gleichsinnig angeordnet sein, sie sind dann polarisiert (P), oder lange und kurze Schenkel sind bei den beiden Chromosomen entgegengesetzt angeordnet, sie sind nicht polarisiert (N). Diese Unterscheidungsmöglichkeit ent-

fällt natürlich bei Chromosomen mit median gelegenem Centromer. Danach gibt es also polarisiert X-förmige (PX), nichtpolarisisert X-förmige (NX), polarisiert U-förmige (PU) und nichtpolarisiert U-förmige (NU) Translokationsfiguren. Innerhalb dieser vier Gruppen (PX, NX, PU, NU) kann nun jeweils nach vollständigen (C = complete) und unvollständigen (I = incomplete) Figuren unterschieden werden. Das heißt, in jeder Gruppe gibt es eine vollständige Translokationsfigur mit Verheilung beider Brüche (PXC, NXC, PUC, NUC) und zwei unvollständige, bei denen entweder die centromernahen Abschnitte nicht verheilt sein können (unvollständig = incomplete, proximal = Ip), oder aber, die abgebrochenen Chromatidenden offen bleiben (unvollständig = incomplete, distal = Id). Die Unterscheidung nach Ip und Id ist bei den PXI-und bei den NUI-Typen nicht möglich. Neben den vier vollständigen Translokationstypen gibt es also noch acht unvollständige (2 x PXI, NXId, NXIp, PUId, PUIp, 2 x NUI). Die in jeder Gruppe noch mögliche vierte Verheilungsform wäre die Restitution der beiden Brüche, die zu den beiden Ausgangschromosomen führt und deshalb nicht erfaßt werden kann. Von den 4 x 4 = 16 nach diesem Schema theoretisch denkbaren Verheilungsmöglichkeiten werden also 12 als Interchangefiguren sichtbar. Die Entstehung der im Präparat erkennbaren Form der X-förmigen Interchangefiguren kann man sich schematisch so vorstellen, daß sie sich in der Ebene der Überkreuzung aufbiegen. So kommt die typische Kreuzfigur zustande. Daraus erklärt sich auch, daß an der Stelle, an der die Kreuzschenkel zusammenlaufen, keine Chromatidüberschneidung sichtbar ist, sondern ein Loch. Die Chromatiden ändern hier ihren Verlauf um 90°. Diese typische Kreuzfigur weist also darauf hin, daß eine X-förmige Translokationsfigur vorliegt. Die Brüche haben demnach in der Ebene gelegen, die durch zwei schräg gegenüberliegende Winkelecken verläuft. Diese Beschreibung trifft mehr oder weniger für alle X-förmigen Translokationsfiguren zu, auch für die unvollständigen. In einem Fall war im Augenblick der Präparation diese Aufbiegung noch nicht erfolgt, und die beschriebene X-förmige Überkreuzung wurde im Präparat sichtbar (Abb. 10, Reihe 1, Fig. 1).

Die U-förmigen Interchange stellen eine zweite Gruppe von Translokationsfiguren dar, sie zeigen nicht die rechtwinklige Aufbiegung, wie sie für die X-förmigen Figuren typisch ist. Die Chromatiden sind vielmehr eher in der Form durchhängender Seile angeordnet. Eine klare Aussage über die ehemalige Lage der Brüche läßt sich nicht machen. Die zu ähnlichen Figuren wie die PX-Typen führenden NU-Typen sind in ihrer Kreuzform gleichsam ungenauer, das Loch in der Mitte ist weiter ausgedehnt, und die Chromatiden laufen mehr schräg aufeinander zu. Mit einigen Vorbehalten ist es also möglich, X- und U-förmige Translokationsfiguren gegeneinander abzugrenzen.

Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit umgeht die X- und U-förmige Entstehungsweise. Sie orientiert sich an der Lage der beiden Centromeren in der Translokationsfigur. Sind die beiden Centromeren frei, das heißt, nicht durch eine Chromatide miteinander verbunden, dann ist sie symmetrisch (S), sind sie dagegen durch eine Chromatide miteinander verbunden, ist die Figur asymmetrisch (A). Die asymmetrischen Interchangefiguren würden in der Anaphase Chromatidbrücken bilden, während die symmetrischen den Vorgang der Zellteilung nicht stören würden. S- und A-Translokationsfiguren setzen sich, wie aus Abb. 7 ersichtlich, theoretisch zu gleichen Teilen aus X- und aus U-förmigen Interchangen zusammen. Um die unvollständigen Figuren nach S- und A-Translokationen einordnen zu können, muß man sie gedanklich auf die vollständigen Figuren zurückführen (vgl. Abb. 12, Reihe 2, vorletzte Figur, mit Abb. 8, Reihe 3, letzte Figur, beide sind asymmetrisch).

Den einfachen Translokationsfiguren, an denen nur zwei Chromosomen teilhaben, schließen sich solche mit mehr als zwei Chromosomen an. Zwischen je zwei benachbarten Chromosomen solcher komplizierter Figuren bestehen jeweils die oben beschriebenen Beziehungen. Als Ganzes können diese komplexen Konfigurationen in das oben beschriebene Schema nicht eingeordnet werden (Abb. 14 - 17, 19, 21).

Weitaus die meisten der gefundenen Translokationsfiguren lassen sich in das beschriebene Schema einordnen. Mit Aus-

nahme der Kombinationen der Chromosomengruppen 1 - 3 und 19 - 20, 4 - 5 und 19 - 20, 4 - 5 und 21 - 22 - Y, 21 - 22 -Y und 21 - 22 - Y wurden alle denkbaren Kombinationen zwischen den verschiedenen Gruppen gefunden (Abb. 7, 8, 10 - 13). Translokationsfiguren, die als Folge einer Verheilung von Bruchenden eines Chromatidbruches (B') mit den Bruchenden eines Isochromatidbruches (B'') entstehen (RB'B'') wurden nicht mit Sicherheit nachgewiesen. Möglicherweise läßt sich die Interchangefigur auf Abb. 12, Reihe 5, Fig. 1, so deuten.

Reunionen zwischen zwei Isochromatidbrüchen (RB''), die zu dizentrischen Chromosomen führen würden, konnten wir in dem vorliegenden Material nicht beobachten. Theoretisch sind auch Reunionen innerhalb eines Chromosoms möglich. Hierzu gehören zunächst die chromatidalen Deletionen, die als intrachromatidale Reunion zweier Chromatidbrüche innerhalb einer Chromatide eines Chromosoms entstehen, wobei das herausgebrochene Chromatidstück seitlich als Fragment an der zugehörigen Chromatide angeheftet bleibt. Die betreffende Chromatide wäre dann um die Länge des herausgebrochenen Chromatidstückes kürzer als die intakte Chromatide. Derartige Strukturen konnten ebenfalls nicht nachgewiesen werden, auch Duplikationsdeletionen fanden wir nicht (MICHAELIS und RIEGER 1960). Eine Ringchromatide tritt dann auf, wenn die beiden Bruchenden eines herausgebrochenen Chromatidstückes miteinander verheilen. Ein solcher Ring stellte sich in einem Fall mit großer Deutlichkeit in unserem Material dar (Abb. 3, 9). Der Ring schlingt sich in diesem Fall um die intakt gebliebene Chromatide herum. Über das Schicksal des als Folge des Herausbrechens der ringbildenden Chromatide freiwerdenden distalen Chromatidstückes kann in diesem Fall nichts Sicheres ausgesagt werden. Möglicherweise wird es durch das kleine Chromatidbruchstück dargestellt, das weit entfernt von der beschriebenen Struktur in der Metaphaseplatte liegt (Abb. 3) Ein zweiter Fall zeigte die Verhältnisse viel weniger klar. Der Ring war wesentlich kleiner als der oben beschriebene und war auch in keine Beziehung mehr zu dem Chromosom zu bringen, aus dem er entstanden war.

In einer Metaphaseplatte trat eine Translokationsfigur zwischen zwei großen Isochromatidbruchstücken auf, zumindest läßt sich die Figur kaum anders interpretieren. Eine Einordnung in das oben beschriebene System ist natürlich nicht möglich, da die Centromeren als Bezugspunkte fehlen (Abb. 9).
Die Anordnung der Chromatiden und ihrer Bruchstücke in einigen komplizierten Interchangefiguren macht auch hier wahrscheinlich, daß Umbauten zwischen schon abgebrochenen centromerlosen Chromatidstücken stattgefunden haben (Abb. 10, Reihe 3, Fig. 2, Abb. 17, 19). Die Abbildung 20 b zeigt unter 3 zwei Figuren, die mit großer Wahrscheinlichkeit auch durch Interchange zwischen centromerlosen Chromatidbruchstücken entstanden sind, sie stellen keine Interchange zwischen zwei centromerhaltigen Chromosomen dar. Die beiden Figuren enthalten jeweils nur ein Centromer.
Schwesterstrang-Reunionen (SR), die als Folge der Verheilung homologer Bruchenden eines Isochromatidbruches entstehen können, fanden wir nicht, ebenso konnten wir keine Verheilung zweier Isochromatidbruchenden innerhalb eines Chromosoms, die sich als Ringchromosom darstellen würde, feststellen.
Die in unserem Material vorkommenden Chromosomenschäden und Translokationen (AL, B', B'', RB') treten häufig in der gleichen Metaphaseplatte auf (Abb. 16 - 20). Sie sind manchmal so zahlreich, daß die Vollständigkeit der betreffenden Metaphaseplatte dann nur noch an der Anzahl der Centromeren erkennbar ist (Abb. 22). Diese starke Schädigung der Chromosomen in einer Metaphaseplatte kann so weit gehen, daß nur noch einige, im Extremfall gar keine Centromeren mehr zu sehen sind. Die Chromosomen erscheinen dann stark fragmentiert oder vollkommen aufgelöst (Abb. 22 - 24). Diese Fragmentation tritt offenbar zuerst in den centromerfernen (distalen) Abschnitten der Chromosomen auf (Abb. 22 - 24).
Die beschriebenen Schädigungstypen (AL, B', B'') können auch innerhalb einzelner Interchangefiguren vorkommen (Abb. 10, Reihe 3, Fig. 2, Abb. 15, 17, 18, 19, 21, 23). Derartige Figuren müssen natürlich von solchen unterschieden werden, die unvollständige Interchange darstellen (Abb. 7, Abb. 8, Reihe 3, Reihe 5, letzte und vorletzte Figur).

B. Quantitative Auswertung der Versuchsergebnisse:

1. Dosiseffektbeziehungen

a) 4 1/2-stündige Einwirkungszeit des Chinon I

In dieser Versuchsserie wurde die Chinon I - Lösung 4 1/2 Stunden vor Ende der Inkubationszeit der Kultur gleichzeitig mit dem Colcemid zugegeben. Die Lösungsmenge betrug jeweils 0,1 ml. Die außerordentliche Wirksamkeit des Chinon I zeigt sich in den äußerst geringen Stoffmengen, die gerade noch ein Wachstum der Kultur erlauben. Die höchste verträgliche Konzentration betrug in einer Versuchsserie 0,2γ/ml Kulturflüssigkeit, ferner wurden Konzentrationen von 0,0125γ, 0,025γ, 0,05γ, 0,1γ pro ml getestet.
Die Kulturen wurden mit dem Blut dreier klinisch normaler Versuchspersonen angesetzt.

Versuchsperson	Geschlecht	Alter (Geburtsdatum)
G.B.	♀♀	10.4.1941
B.K.	♀♀	19.9.1941
H.J.H.	♂♂	18.6.1938

Folgende Aberrationstypen wurden quantitativ erfaßt:

AL = Achromatische Läsionen

B' = Chromatidbrüche

B'' = Isochromatidbrüche

RB' = Chromatidtranslokationen (Translokationen oder Interchange).

Metaphaseplatten mit so weitgehenden Zerstörungen wie in Abb. 22 - 26 dargestellt, wurden nicht in die quantitative Auswertung einbezogen.

In den folgenden Tabellen und Kurven ist zunächst der prozentuale Anteil der Schädigungstypen, bezogen auf die Zahl

der ausgewerteten Metaphaseplatten (N) angegeben. Diese prozentualen Angaben entsprechen denjenigen von Mutationsraten, wie sie im allgemeinen in den Mutationsversuchen der klassischen Genetik erhalten werden. Als Dosiseffektkurven zeigen sie im Idealfall Sättigung. Darüber hinaus wurden die pro Metaphaseplatte aufgetretenen Schädigungen registriert. Diese Angabe ist genauer und differenzierter als die in Prozenten, da hier die in einer bestimmten Platte auftretenden Schädigungen eines Typs nicht als 1 eingehen, sondern als tatsächlich vorhandene Anzahl. Von den achromatischen Läsionen wurden pro Chromosom immer nur eine erfaßt, auch wenn, wie es nur in seltenen Fällen vorkam, mehrere in einem Chromosom auftraten. Bei den Chromatidtranslokationen wurde auch untersucht, wie viele Chromosomen an ihnen beteiligt waren. So konnte nicht nur die Zahl der Interchangefiguren, sondern auch die der daran beteiligten Chromosomen angegeben werden.

Als Kontrollen dienten in zwei Versuchserien (H.J.H. und G.B.) Kulturen ohne Zusatz (KO_1), und solche, denen 4 1/2 Stunden vor Versuchsende 0,1 ml Leitungswasser zugegeben worden war (KO_2). Zur Versuchsreihe B.K. machten wir nur eine Kontrolle mit Leitungswasser (KO_2).

Die in den Tabellen angegebenen Werte und die entsprechenden Kurven machen zunächst deutlich, daß bei 4 1/2-stündiger Einwirkungszeit von Chinon I hauptsächlich achromatische Läsionen induziert werden. In den angegebenen Konzentrationsbereichen nehmen sie etwa linear mit der Konzentration zu, was besonders deutlich wird, wenn man die Werte der Läsionen pro Metaphaseplatte betrachtet. Chromatid- und Isochromatidbrüche (B' und B'') sind sehr viel seltener als achromatische Läsionen. Wie die Kurven ausweisen, gilt die lineare Beziehung auch dann, wenn man die Werte für AL und B' zusammenfaßt. Translokationsfiguren sind nur insgesamt drei aufgetreten. Eine in der Serie H.J.H., 0,1γ Chinon I/ml und zwei in KO_2 bei G.B. Interchangefiguren gehören also nicht zum typischen Schädigungsmuster nach 4 1/2-stündiger Einwirkungszeit der getesteten Substanz. Das nach dieser Einwirkungszeit des Chinon I an menschlichen Chromosomen induzierte morphologisch sichtbare Schädigungsmuster besteht hauptsächlich aus achromatischen Läsionen und wenigen Chromatid- und Isochromatidbrüchen. Als grob quantitative Beziehung kann gelten:

AL ≫ B'> B''.

Diese Beziehungen ergeben sich bei allen drei Versuchspersonen. Die Relationen zwischen den Schädigungsmustern der drei Personen (G.B., B.K., H.J.H.) sind jedoch so unterschiedlich, daß die quantitative Betrachtung der Schädigungen für jede Person einzeln erfolgen muß.

Versuchsperson H.J.H. ♂♂ (Tab. 1, 2, Abb. 27, 28):
Die prozentualen Anteile der einzelnen Schädigungstypen in Abhängigkeit von der Konzentration des Chinon I ergeben folgendes Bild (Abb. 27): Die Kurve für die achromatischen Läsionen zeigt zunächst einen signifikanten Unterschied zwischen KO_1 und KO_2. Von KO_2 bis 0,0125γ ändert sie ihren Verlauf nicht wesentlich, um dann bis 0,05γ stark und von 0,05γ bis 0,1γ nur noch schwach anzusteigen. Der Verlauf zwischen 0,0125γ und 0,1γ weist auf den Sättigungscharakter der Kurve hin. Bei 0,1γ zeigen bereits mehr als 70% aller untersuchter Metaphaseplatten achromatische Läsionen.

Wie bei den achromatischen Läsionen ist auch bei den Chromatidbrüchen der Unterschied zwischen den beiden Kontrollen (KO_1 und KO_2) signifikant. Von KO_2 bis 0,05γ verändert sich die Kurve kaum, erst im Bereich von 0,05γ bis 0,1γ steigt sie signifikant bis auf 17,81% an. Isochromatidbrüche (B'') treten nur sehr selten auf, nehmen aber zwischen 0,05γ und 0,1γ gesichert zu. Die Kurve für AL+B' zeigt ebenfalls Sättigungscharakter.

Während also der Prozentsatz der achromatischen Läsionen mit der Konzentration stark ansteigt, bleibt der Anteil der Chromatidbrüche bis zur Konzentration 0,05γ fast unverändert, um dann erst bei der Konzentration 0,1γ eine schwache Zunahme zu zeigen. Wenn man von der einen bei 0,1γ aufgetretenen Interchangefigur absieht, sind Translokationsfiguren im 4 1/2-Stunden-Schädigungsmuster nicht vertreten.
Bei Betrachtung des Anteils der Schädigungen pro ausgewertete Metaphaseplatte zeigen sich für B' und für B'' ähnliche Verhältnisse wie bei den Häufigkeitswerten, da infolge der niedrigen Bruchraten selten mehr als ein Bruchereignis pro Platte zu erwarten ist (Abb. 28). Auch hier wird die dominierende Stellung der achromatischen Läsionen im 4 1/2-Stunden-Schädigungsmuster deutlich. Die Zahl der Läsionen pro ausgewertete Metaphaseplatte

steigt linear mit der Konzentration des Chinon I an und erreicht bei 0,1γ den Wert von 2,16. Das bedeutet also, daß bei dieser Konzentration im Mittel 2,16 achromatische Läsionen pro Metaphaseplatte gefunden wurden. Der Unterschied zwischen KO_1 und KO_2 wird bei den Werten für AL auch hier deutlich, B' und B'' zeigen ihn weniger ausgeprägt.

Versuchsperson G.B. ♀♀ (Tab. 3, 4, Abb. 29, 30):

Die Häufigkeitskurve zeigt auch hier, ähnlich wie bei H.J.H., einen deutlichen Anstieg der achromatischen Läsionen im Gegensatz zu den Chromatid- und Isochromatidbrüchen. Die Kurve für die achromatischen Läsionen steigt ebenfalls von KO_1 zu KO_2 an, um sich dann aber bis 0,05γ nicht mehr merklich zu verändern. Erst der Anstieg von 0,05γ bis 0,2γ ist signifikant. Während die entsprechende Kurve für die Läsionen bei H.J.H. von 0,0125γ bis 0,05γ ihren hauptsächlichen Anstieg zeigt, ist ein Ansteigen der Kurve für die Läsionen bei G.B. erst ab 0,05γ zu verzeichnen. Die Kurve erreicht bei 0,2γ etwa 62%, einen Wert also, der bei H.J.H. schon bei 0,05γ überschritten wird. B' und B'' verändern sich mit der Konzentration praktisch nicht, eine Tendenz, die sich auch bei H.J.H. zeigt. Die Werte für die entsprechenden Schädigungen pro ausgewertete Metaphaseplatte verhalten sich ganz ähnlich wie die Häufigkeitswerte (Abb. 30). Interchangefiguren traten zweimal in KO_2 auf, beteiligen sich also auch hier kaum an dem Schädigungsmuster.

Versuchsperson B.K. ♀♀ (Tab. 5, 6, Abb. 31, 32):

Die Häufigkeitswerte (Abb. 31) für KO_2 liegen wesentlich niedriger als die Kontrollwerte bei den Versuchspersonen H.J.H. und G.B. Die Al-Kurve steigt über 0,025γ bis 0,05γ linear an und erreicht hier einen Wert von 47,7%. Die Chromatidbrüche zeigen in dem getesteten Konzentrationsbereich einen signifikanten Anstieg. Die Isochromatidbrüche nehmen von KO_2 bis 0,025γ zu, um sich dann nicht mehr wesentlich zu verändern. B' und B'' verhalten sich bei B.K. im Konzentrationsbereich von KO_2 bis 0,05γ ganz anders als bei H.J.H. und G.B., indem sie sich bei den Letztgenannten kaum verändern. Die Kurven, die die Zahlenwerte der gefundenen Schädigungen pro Metaphaseplatte beschreiben (Abb. 32), verhalten sich auch hier ähnlich wie die Häufigkeitskurven.

Ein Vergleich der pro Metaphaseplatte aufgetretenen achromatischen Läsionen bei den beiden Versuchspersonen G.B. und H.J.H.

mit Hilfe der Streuungszerlegung bestätigt zunächst die signifikante Differenz zwischen den Kontrollwerten KO_1 und KO_2. Die Größe der Abweichung stimmt bei den beiden Personen gut überein (Tab. 7). Vergleicht man aber die Kurven im Bereich von KO_1 - KO_2 - 0,025γ und 0,05γ , so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchspersonen, wie er auch schon aus dem Kurvenbild ersichtlich wird (Tab. 8). Ähnliches ergibt sich auch dann, wenn man die Kurven für die achromatischen Läsionen aller drei Versuchspersonen im Konzentrationsbereich KO_2 - 0,025γ - 0,05γ vergleicht (Tab. 9, Abb. 33). Obwohl die Absolutwerte der B' und B'' sehr gering sind, lassen sich für sie ähnliche Verhältnisse vermuten.

b) 24-stündige Einwirkungszeit des Chinon I:

In diesen Versuchsserien wurden die Chinon I-Lösungen den Kulturen 24 Stunden vor Bebrütungsende zugegeben. Die Lösungsmenge betrug jeweils 0,01 ml. Folgende Chinon I-Konzentrationen wurden getestet: KO_1 (ohne Zusatz), KO_2 (Zusatz von 0,01 ml Leitungswasser 24 Stunden vor Bebrütungsende), 0,01γ /ml, 0,02γ /ml, 0,03γ /ml und 0,04γ /ml.

Das Blut für die Kulturen entnahmen wir zwei klinisch normalen Versuchspersonen:

Versuchsperson	Geschlecht	Alter (Geburtsdatum)
H.J.H.	♂♂	18.6.1938
E.S.	♀♀	8.8.1922

Versuchsperson H.J.H. ♂♂ (Tab. 10, 11, 12, Abb. 34, 35):

Die Werte und die entsprechenden Kurven unterscheiden sich deutlich von den bei der gleichen Versuchsperson nach 4 1/2-stündiger Einwirkungszeit des Chinon I erhaltenen. Es treten deutlich mehr Chromatidbrüche als achromatische Läsionen auf. AL und B' verhalten sich also umgekehrt wie nach 4 1/2-stündiger Einwirkungszeit. Der bedeutsamste Unterschied zum 4 1/2-Stunden-Schädigungsmuster liegt jedoch im gehäuften Auftreten von Translokationsfiguren.

Die Häufigkeitswerte (Abb. 34) und die entsprechende Kurve für die Chromatidbrüche (B') zeigen zunächst einen signifikanten Unterschied der aus verschiedenen Versuchsserien stammenden KO_2 - Werte (KO_1 - Werte wurden hier nicht bestimmt, sie können für H.J.H. aus den 4 1/2-Stunden-Serien entnommen werden). Der 0,01γ Wert zeigt im Vergleich zu der Kontrolle vom 22.7.1964 keinen Anstieg. Ausgehend von dem niedrigen Prozentsatz der Kontrolle vom 6.10.1964 hingegen wird die Wirkung des Chinon I schon bei einer Konzentration von 0,01γ deutlich. Die Kurve steigt dann bis 0,02γ , verändert sich nicht bis 0,03γ und zeigt von 0,03γ bis 0,04γ einen weiteren signifikanten Anstieg bis zu dem Wert von 45%.

Für die Prozentwerte der achromatischen Läsionen (AL) stimmen die Kontrollwerte (KO_2) knapp überein. Von dem gemeinsamen KO_2-Wert ausgehend steigt die Kurve über 0,01γ bis 0,02γ , um sich über 0,03γ bis 0,04γ nicht mehr wesentlich zu verändern. Sie hat also den Charakter einer Sättigungskurve, liegt aber niedriger als die entsprechende Kurve nach 4 1/2-stündiger Einwirkungszeit des getesteten Stoffes.

Für die Isochromatidbrüche stimmen die entsprechenden Kontrollwerte gut überein. Von dem gemeinsamen KO_2-Wert ausgehend verändert sich die Kurve sehr schwach. Der schwache Anstieg läßt sich jedoch sichern, wenn man den gemeinsamen Kontrollwert mit dem Wert bei 0,04γ vergleicht. Das 24-Stunden-Schädigungsmuster wird also stärker von Isochromatidbrüchen mitbestimmt, als dies im 4 1/2-Stunden-Schädigungsmuster der Fall ist. Die Kurve für die Translokationen (RB') ändert sich im Bereich von KO_2 bis 0,01γ nicht, steigt dann aber bis 19,04 % bei 0,04γ an. Lediglich zwischen 0,02γ und 0,03γ ist ein Unterschied statistisch nicht zu sichern.

Die Kurven, welche die Werte für die Schädigungen pro Metaphaseplatte beschreiben, verlaufen prinzipiell ähnlich, wie die Häufigkeitskurven (Abb. 35). Außer den Werten für die RB'-Figuren pro Metaphaseplatte, wurde noch die Zahl der Chromosomen bestimmt, die pro Platte an Interchangefiguren teilhatten. Die entsprechende Kurve weicht von derjenigen, die die Zahl der Translokationsfiguren pro Platte zeigt, um so stärker ab, je höher die Konzentration des getesteten Stoffes ist. So ist bei 0,04γ der Wert für

RB'/Platte 0,3324 und derjenige für RB' Chromosom/Platte 0,7373, die Werte stehen hier also im Verhältnis 1 : 2,2.

Versuchsperson E.S. ♀♀ (Tab. 13, 13, Abb. 36, 37):

Das Schädigungsmuster bietet ein ganz anderes Bild als das von H.J.H.. Wie in den 4 1/2-Stunden-Serien überwiegen hier die achromatischen Läsionen. Grob quantitativ gesehen setzt sich das Schädigungsmuster für E.S. nach 24-stündiger Einwirkungszeit von Chinon I wie folgt zusammen:

AL > B' > B'' > RB'.

KO_1 und KO_2 stimmen für alle Schädigungstypen überein. Die Häufigkeitskurve für die achromatischen Läsionen (AL) in Abhängigkeit von der Konzentration des Chinon I steigt zwischen den einzelnen Punkten (KO_1 + KO_2 - 0,03γ) kaum an, ein signifikanter Unterschied ergibt sich aber bei einem Vergleich von KO_1 + KO_2 mit 0,02γ . Die Kurve erreicht bei 0,03γ 29% im Gegensatz zu 14% bei KO_1 + KO_2. Die Häufigkeitskurve für B' ändert sich im Bereich von KO_1 + KO_2 bis 0,03γ kaum (Abb. 36). Obwohl der Anstieg schwach ist, läßt er sich sichern, wenn man die Werte für KO_1 + KO_2 mit 0,02γ und diejenigen für 0,01γ mit 0,03γ vergleicht. Die Kurve steigt von 3,45 % (KO_1 + KO_2) bis 20,38 % bei 0,03γ . Die B'-Kurve läuft etwa im Abstand von 10,5 $\pm$ 0,16 % parallel unterhalb der AL-Kurve, das heißt, es sind durchschnittlich 10,5 $\pm$ 0,61 Prozent mehr Läsionen aufgetreten als Brüche.

Die Häufigkeitskurve für die Isochromatidbrüche (B'') zeigt einen Sättigungseffekt. Von KO_1 + KO_2 steigt sie signifikant bis zum Wert 0,01γ , die dann erfolgende schwache Zunahme der Werte ist jedoch zu sichern, wenn man die Punkte KO_1 + KO_2 mit 0,03γ vergleicht. Die Kurve erreicht von 1,1 % bei KO_1 + KO_2 7,84 % bei 0,03γ .

Die nach den Werten für die Anzahl der Schädigungen pro Metaphaseplatte gezeichneten Kurven verhalten sich ähnlich wie die Häufigkeitskurven. Die Werte für die achromatischen Läsionen liegen auch hier immer um etwa den gleichen Betrag von 0,1301 $\pm$ 0,0141 über denjenigen für die Chromatidbrüche. Wie bei H.J.H. steigt auch bei E.S. die Kurve, die die Anzahl der an Interchangen beteiligten Chromosomen beschreibt, stärker an, als diejenige für die Zahl der RB'-Figuren (Abb. 37).

Ein Vergleich der einzelnen Dosiseffektkurven von H.J.H. und E.S. mit Hilfe der Streuungszerlegung bestätigt zunächst die nahezu völlige Übereinstimmung der Kurven für die achromatischen Läsionen. Ebenso stimmen die Werte für die Isochromatidbrüche weitgehend überein (Tab. 15, 16). Die Kurven für die Chromatidbrüche weisen dagegen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Versuchspersonen auf (Tab. 17). Abgesehen von den Translokationsfiguren, die bei E.S. im Gegensatz zu H.J.H. erst bei 0,02 γ auftreten, unterscheiden sich die beiden Schädigungsmuster also in der Relation von AL zu B'.

2. Häufigkeitsverteilung der Chromatidbrüche (B') und der Translokationsfiguren (RB')

a) Chromatidbrüche (B')

Innerhalb der einzelnen Versuche nach 24-und 32-stündiger Einwirkungszeit des Chinon I wurde die Anzahl der Platten mit 0, 1, 2, 3 und mehr Chromatidbrüchen bestimmt. Die sich ergebenden empirischen Verteilungen wurden mit den daraus ableitbaren theoretischen POISSON-Verteilungen verglichen. Die theoretischen und empirischen Verteilungen stimmen nur in zwei Fällen überein. Es handelt sich dabei um Versuche mit niedrigen Chinon I-Konzentrationen, bei denen nur wenige Einzelereignisse auftraten (H.J.H. und E.S., 0,01 x 10^{-6} Gramm Chinon I 24 Stunden). In allen anderen Fällen weichen die empirischen Werte signifikant von den dazugehörigen theoretischen Verteilungen ab. In Tabelle 18 sind die prozentualen Abweichungen von den entsprechenden POISSON-Verteilungen zusammengestellt. Auf der Abbildung 38 entspricht die Abßisse den Erwartungswerten, und die Ordinate gibt die Größe der prozentualen Abweichungen der empirischen Werte von den dazugehörigen POISSON-Verteilungen an. Tabelle und Kurven machen deutlich, daß in der Klasse 0 immer ein Überschuß auftritt. In den Klassen 1 und 2 ist die Differenz zur theoretischen Verteilung negativ und von Klasse 4 ab sind die Abweichungen fast ausschließlich wieder positiv. Nur eine Kurve erreicht erst von Klasse 6 an positive Werte. Offenbar besteht eine gewisse Korrelation zwischen Mutationsrate ($\bar{x}$ = Zahl der Chromatidbrüche pro Platte) und Höhe der Abweichungen. Je niedriger die Mutationsrate, desto geringer ist auch die Abweichung von der theoretischen POISSON-Verteilung. Gemessen an den erwarteten POISSON-Verteilungen ergibt sich also immer ein Überschuß an Platten ohne Chroma-

tidbrüche. Umgekehrt finden sich zu wenig Platten mit 1, 2 und zum Teil auch mit 3 und 4 Brüchen. Dagegen besteht in den meisten Fällen ein Überschuß von Platten mit 4 und mehr Chromatidbrüchen. Wir haben dann die prozentualen Abweichungen in den Klassen 0, 1 und 2, sowie die Summe der negativen Abweichungen auf die jeweiligen Mutationsraten bezogen (Tab. 19). Nach Vernachlässigung der wenigen extremen Werte, die entweder Verteilungen entstammen, die mit der POISSON-Verteilung übereinstimmen (0-, 2-, Summen- Klasse, erster Wert von E.S.) und einem Wert, der als solcher der theoretischen Erwartung entspricht (G.B. in Klasse 1), zeigte sich überraschenderweise eine gewisse Ähnlichkeit zwischen den Werten einer einzelnen Klasse, so daß es sinnvoll erschien, zu diesen Verteilungen Mittelwerte ($\bar{y}$) und die dazu gehörigen mittleren Fehler zu berechnen. Es liegt offenbar in den getesteten Klassen pro Mutationseinheit ($\bar{x}$) eine größenordnungsmäßig konstante Abweichung von der theoretischen POISSON-Verteilung vor. ($\bar{y}$).

b) Translokationsfiguren (RB')

Tabelle 20 und Abbildung 39 verdeutlichen die Größe der prozentualen Abweichungen von den theoretischen POISSON-Verteilungen in den einzelnen Klassen für die Translokationsfiguren in der gleichen Weise, wie es oben für die Chromatidbrüche beschrieben wurde. Das Gesamtbild ist ähnlich wie bei den entsprechenden Daten für die Chromatidbrüche. Auf Kosten der negativen Werte in der 1 - Klasse zeigt sich auch hier ein deutlicher Überschuß von Zellen ohne Interchangefiguren (0 - Klasse). Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Chromatidbrüchen verlaufen die Kurven hier mit nur einer Ausnahme schon von Klasse 2 ab im positiven Bereich. Außerdem sind die Absolutwerte der negativen Abweichungen in der 1 - Klasse immer erheblich größer als die der positiven Abweichungen in Klasse 0. Es sind also zu viel Metaphasen ohne Interchangefiguren (0 - Klasse), zu wenig mit nur einer Translokationsfigur und zu viel mit 2 und mehr vorhanden. Die Höhe der Abweichungen in den Klassen 0 und 1 scheint auch hier mit der Mutationsrate korreliert zu sein, das heißt, je größer die Mutationsrate ($\bar{x}$), um so größer ist die positive Abweichung in der 0 - Klasse und die negative in der 1 - Klasse. Eine Umrechnung auf die Mutationseinheit ergab innerhalb der einzelnen

Klassen sehr heterogene Werte, auf deren Wiedergabe deshalb verzichtet wurde.

3. Häufigkeiten der achromatischen Läsionen (AL) und Chromatidbrüche (B') in Abhängigkeit von der relativen Länge der Chromosomen

a) Häufigkeiten der achromatischen Läsionen (AL) in Abhängigkeit von der relativen Länge der Chromosomen

Diesen Untersuchungen liegen diejenigen Werte zugrunde, die den nach dem DENVER-Report geordneten Metaphaseplatten entnommen werden konnten. Die empirischen Daten entstammen den 24- und 32-Stunden-Serien. Der Homogenitätstest zeigte weitgehende Übereinstimmung hinsichtlich der Verteilung der achromatischen Läsionen auf die einzelnen Chromosomengruppen zwischen den 24- und 32-Stunden-Serien (P = 0,96). Das Material kann also als Ganzes betrachtet werden und setzt sich so aus 144 Einzelereignissen zusammen. Die relativen Längen der Chromsomen wurden dem DENVER-Report entnommen und entsprechend dem Anteil männlicher und weiblicher Platten, in denen Läsionen gefunden wurden, umgerechnet. Die Notwendigkeit für eine derartige Umrechung ergibt sich aus der unterschiedlichen relativen Länge der Chromosomen männlicher und weiblicher Idiogramme als Folge der Ungleichheit der Geschlechtschromosomen (X und Y). In den Tabellen 21 und 22 und der Abbildung 40 ist das Ergebnis des Vergleiches dargestellt. Tabelle 21 und die ausgezogene Kurve in Abbildung 40 zeigen die in den entsprechenden Elementen gefundenen achromatischen Läsionen bezogen auf die relative Länge der Chromosomen. Dabei war es in einigen Fällen notwendig, wegen zu geringer Anzahlen in einigen Klassen einzelne Chromosomen gemeinsam zu betrachten (Nr. 8+9, Nr. 11+12, Nr. 14+15, Nr. 16+17 und Nr. 18-22,Y). Mit dem theoretischen Bezugssystem wurden nun die entsprechenden empirischen Anzahlen der Läsionen verglichen. Dabei ergibt sich nur für das Chromosom Nr. 1 ein signifikanter Unterschied. Die P-Werte für die Chromosomen Nr. 6, X, 8+9 und 18-22, Y liegen zwischen 0,05 und 0,01 und weisen somit auf reelle Unterschiede hin. Vergleicht man in diesem System die theoretischen Werte mit den empirischen für alle Chromosomen ge-

meinsam, so ergibt sich ein P von 0,0013, also keine Übereinstimmung.
Tabelle 22 und die punktierte Kurve in Abbildung 40 beziehen sich auf die nach dem beschriebenen Schema berechneten relativen Längen der Chromosomengruppen, wobei 19-22,Y zusammengefaßt werden mußten. Die Vergleiche mit den empirischen AL-Häufigkeiten bieten außer in der zusammengefaßten Gruppe (19-22,Y) das Bild guter Übereinstimmung. Bei der Gesamtbetrachtung erhält man ein P von 0,11. Damit wird eine Übereinstimmung der aufgetretenen achromatischen Läsionen mit der theoretisch geforderten Anzahl deutlich, die sich aus der relativen Länge der Chromosomengruppen ableiten läßt.

b) Häufigkeiten der Chromatidbrüche (B') in Abhängigkeit von der relativen Länge der Chromosomen

Die Anzahl der aufgetretenen Chromatidbrüche wurde nach dem gleichen Schema wie es oben für die achromatischen Läsionen beschrieben wurde, mit der relativen Länge der Chromosomen verglichen. Der Homogenitätstest ergab für die 24- und 32-Stunden-Serien ein P von 0,984, so daß auch hier beide Serien gemeinsam betrachtet werden konnten (N = 449). Die Chromosomen Nr. 19 + 20 und 22 + Y mußten zusammengefaßt werden. Tabelle 23 und Abbildung 41 weisen die weitgehende Übereinstimmung der Zahl der gefundenen Chromatidbrüche mit der relativen Chromosomenlänge auf, mit Ausnahme des Chromosoms Nr. 11. Der P-Wert für den Vergleich der relativen Länge aller Chromosomen mit der empirischen Bruchhäufigkeit beträgt 0,19. Ganz ähnliche Ergebnisse ergeben sich beim Vergleich der relativen Längen der Chromosomengruppen mit den dazugehörigen Bruchhäufigkeiten. Die Abhängigkeit der pro Chromosom oder Chromosomengruppe auftretenden Chromatidbrüche von der relativen Länge des Einzelelementes oder der Gruppe ist hier also wesentlich deutlicher als bei den achromatischen Läsionen.

4. Vergleich der Häufigkeiten der achromatischen Läsionen AL und Chromatidbrüche (B') mit dem Armverhältnis der Chromosomen

a) Vergleich der Häufigkeit achromatischer Läsionen (AL) mit dem Armverhältnis der Chromosomen

Das Material zu diesem Vergleich entstammt den nach Mikrofotos angefertigten Zeichnungen aus den 4 1/2-Stunden-Serien (siehe

oben). Es wurden nur solche Chromosomen oder Chromosomengruppen berücksichtigt, die genügend Einzelereignisse auf sich vereinten. Die Armverhältnisse wurden dem DENVER-Report entnommen und dem empirischen Verhältnis der in langen und kurzen Armen aufgetretenen achromatischen Läsionen als theoretische Werte gegenübergestellt. Tabelle 24 enthält das zahlenmäßige Ergebnis des geschilderten Vergleiches.
Mit Ausnahme von Chromosom Nr. 1 und Gruppe 6-12,X zeigen die getesteten Chromosomen und Chromosomengruppen eine signifikante Abweichung vom theoretischen Armverhältnis, indem in den langen Armen immer zu viele achromatische Läsionen auftreten. Vergleicht man nach diesem Schema alle erfaßten Läsionen (295) mit dem Armverhältnis aller Chromosomen (als Mittel aller Angaben aus dem DENVER-Report), so ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Es treten zu viel Läsionen in den langen Armen auf ($P = 0,0075$).

b) Vergleich der Häufigkeiten von Chromatidbrüchen (B') mit dem Armverhältnis der Chromosomen

Die Daten setzen sich aus den Einzelmessungen zusammen, die an Hand der geordneten Platten gemacht wurden, um die Brüche zu lokalisieren, also aus den 24- und 32-Stunden-Serien. Dabei wurde das Gesamtmaterial nach dem gleichen Schema, wie oben für die Läsionen beschrieben, mit dem Verhältnis der Arme aller Chromosomen verglichen. Für beide vorliegenden Meßreihen ergab sich Übereinstimmung des Bruchverhältnisses mit dem Armverhältnis ($P = 0,05$ und $0,19$), das bedeutet, daß die Brüche so auf lange und kurze Arme der Chromosomen verteilt sind, wie es dem Verhältnis der Arme zueinander entspricht.

5. Lokalisation der achromatischen Läsionen (AL) und Chromatidbrüche (B') auf den Chromosomen

a) Lokalisation der achromatischen Läsionen (AL) auf den Chromosomen

Die für die Lokalisationen notwendigen Messungen machten wir an Zeichnungen, die nach Projektion von Mikroaufnahmen gemacht wurden. Mit Hilfe von Stechzirkel und Maßstab bestimmten wir die Längen der intakten Chromatide (B) und die Länge der homologen Chromatide vom Centromer bis zur mittleren Region der

Läsion (A). Als Maß für die Lokalisation galt dann der Ausdruck 1 - A/B, so daß das Centromer bei 1,0 und das distale Ende bei 0,0 liegt. Die Strecke zwischen distalem Ende (0,0) und Centromer (1,0) teilten wir nun so in Einzelabschnitte auf, daß jede Einzelregion ein zehntel der Gesamtstrecke einnimmt, also in die Regionen 0,0-0,1; 0,1-0,2; 0,2-0,3 ... 0,9-1,0. Die Meßwerte können diesen zehn Regionen zugeordnet werden, so daß etwa alle Werte von 0,31 - 0,39 in die Region 0,3- 0,4 fallen. Der Wert 0,3 würde jeweils als 0,5 in die Regionen 0,2 - 0,3 und 0,3 - 0,4 eingehen. Jeder Meßwert erscheint also entweder als 0,5 oder als 1 in seiner zugehörigen Region. Nach diesem Verfahren ergibt sich ein Verteilungsmuster der achromatischen Läsionen auf 10 gleiche Regionen des betreffenden Chromosomenschenkels.

Die Verteilungen mit genügend hohen Einzelwerten lassen sich nun mit Hilfe von POISSON-Verteilungen beschreiben, die mit den empirischen Verteilungen weitgehend übereinstimmen.

Tabelle 25 und Abbildung 42 zeigen die Verhältnisse für den langen Arm von Chromosom Nr. 1, Tabelle 26 und Abbildung 43 für den langen Arm von Nr. 2. Ähnliche Verteilungen ergeben sich für die langen Arme der Chromosomengruppen 1 - 3 (Tab. 27), 4 - 5 (Tab. 28), 6-12,X (Tab. 29) und 13-15 (Tab.30). Die theoretische Kurve zu der Verteilung der Läsionen auf den langen Armen aller Chromosomen stimmt mit P = 0,28 mit der empirischen Verteilung überein (Tab. 31), sie ist zusammen mit den jeweiligen empirischen Werten in Abb. 44 dargestellt (AL). Die achromatischen Läsionen auf den kurzen Armen der Gruppe 1 - 3 (Tab. 32) und auf der Gesamtheit aller kurzen Arme (Tab. 33) ordnen sich in ähnlicher Weise POISSON-Verteilungen ein (Abb. 45, AL). Tabelle 34 macht deutlich, daß die Mittelwerte der POISSON-Verteilungen ($\bar{x}$) außer in der Gruppe 13-15, in der $\bar{x}$ in der Region 0,2 - 0,3 liegt, immer in der Region 0,3 - 0,4 zu finden sind. Die P-Werte in Tabelle 34 beziehen sich auf den Vergleich der theoretischen mit den empirischen Kurven. Die Kurven verhalten sich also in langen und kurzen Armen sehr ähnlich. Der Homogenitätstest für die verschiedenen Verteilungen ergibt ein P von 0,5 (Tab. 35).

b) Lokalisation der Chromatidbrüche (B') auf den Chromosomen

Die Messungen zur Lokalisation der Chromatidbrüche wurden anhand der nach dem DENVER-Report geordneten Platten gemacht (siehe oben), das Material entstammt also den 24- und 32-Stunden-Serien. Wir führten die Lokalisation getrennt mit den Werten zweier unterschiedlicher Meßreihen durch (Meßmethode I und Meßmethode II). Es wurden jeweils alle langen und alle kurzen Arme gemeinsam betrachtet. Wir haben nur solche Brüche ausgemessen, die deutlich einem langen oder kurzen Arm zuzuordnen waren. Brüche, die den Eindruck machten, als seien sie im Centromer gelegen, haben wir nicht lokalisiert, da nicht deutlich genug entschieden werden kann, ob sie wirklich das Centromer einbeziehen. Lägen sie genau im Centromer, dann müßten sie mit je einem Anteil von 0,5 in die Klasse 0,9 - 1,0 der langen und der kurzen Arme eingehen, lägen sie aber nur in unmittelbarer Nachbarschaft des Centromers, dann wären sie entweder in den langen oder in den kurzen Armen zu lokalisieren und würden dann in die Klasse 0,9 - 1,0 des zugehörigen Armes nicht als 0,5 sondern als 1 eingehen. Die Anzahlen der Brüche in der Centromerregion weisen nicht auf eine besondere Bruchempfindlichkeit dieser Region hin, sie ordnen sich in die im folgenden beschriebenen Daten ein.

Lange Arme, Meßmethode I:

Es ist im Prinzip die gleiche Methode, wie sie auch für die achromatischen Läsionen Verwendung fand. Die Länge der intakten Chromatide (B) und die Länge der nach dem Bruch am Centromer verbleibenden Chromatide (A) wurden so zueinander in Beziehung gesetzt, daß das Centromer bei 1,0 und das distale Ende bei 0,0 liegt (Abb. 46, rechte Figur). Wie bei den achromatischen Läsionen bestimmten wir auch hier das Verteilungsmuster der Brüche in 10 gleichen Chromatidabschnitten von 0,0 - 1,0. Tabelle 36 und Abbildung 44 zeigen die Verhältnisse für die langen Arme. Auch hier läßt sich wie für die achromatischen Läsionen das Verteilungsmuster mit einer POISSON-Kurve beschreiben, die mit einem P von 0,1 der empirischen Verteilung entspricht, der Mittelwert der Kurve ($\bar{x}$) liegt bei 0,315. Der statistische Vergleich der einzelnen empirischen und theoretischen Werte für

die nach Meßmethode I erhaltenen Verteilung ergibt eine Diskrepanz zwischen theoretischen und empirischen Werten im Bereich 0,6 - 0,7 (Tab. 37, Abb. 46). In den Regionen zwischen 0,7 - 1,0 ist kein Einzelvergleich mehr möglich. Die Werte der Tabelle 36 weisen aber auch für den Bereich von 0,7 - 0,8 auf eine solche Diskrepanz hin. Die empirischen Werte liegen in diesen Regionen im Vergleich zu den theoretischen zu hoch.

Lange Arme, Meßmethode II:

Bei dieser Methode wurden die Längen des am Centromer verbliebenen Chromatidstückes (A) und des abgebrochenen Chromatidstückes (B) gemessen (Abb. 46, linke Figur). Wir bestimmten dann den Wert 1 - A/(A+B) und erhielten so wiederum Meßwerte von 0,0 - 1,0, wobei auch hier das Centromer bei 1,0 und das distale Ende bei 0,0 liegt. Wie oben beschrieben, wurden die Werte 10 gleichen Klassen zugeordnet. Die sich so ergebende Verteilung stimmt wiederum mit der entsprechenden POISSON-Verteilung überein ($P = 0,17$, $\bar{x} = 0,31$, Tab. 38). Der statistische Vergleich der Einzelwerte (Tab. 39, Abb. 46) deutet auf einen Überschuß an empirischen Werten im Bereich 0,1 - 0,2 hin, ganz im Gegensatz zu den Einzelwerten nach Meßmethode I, die eine Abweichung in Centromernähe aufweisen (Abb. 46). Die Unterschiede in der Anzahl der Einzelwerte zwischen den beiden Meßreihen (I und II) haben meßtechnische Gründe.

Kurze Arme, Meßmethode I:

Die empirische Verteilung stimmt gut mit der entsprechenden POISSON-Verteilung überein (Tab. 40, Abb. 45, $P = 0,23$, $\bar{x} = 0,376$).

Kurze Arme, Meßmethode II:

Die Übereinstimmung der theoretischen mit der empirischen Verteilung ist nur schwach (Tab. 41, $P = 0,025$, $\bar{x} = 0,3935$). Die Mittelwerte der Kurven für die kurzen Arme liegen beide höher als bei den entsprechenden Kurven für die langen Arme. Die unterschiedliche Anzahl der Einzelwerte ergibt sich auch hier aus meßtechnischen Gründen.

In Abb. 47 sind die oben beschriebenen Verteilungskurven für die Läsionen (AL) und die Chromatidbrüche (B', nach Meßmethode I) auf den kurzen und langen Armen noch einmal gemeinsam dargestellt. Tabelle 42 zeigt das Ergebnis eines Vergleiches der Verteilungen der Chromatidbrüche (B') nach Meßmethode I (MI) und Meßmethode II (MII) mit den Verteilungen der achromatischen Läsionen (AL) in allen langen (LA) und kurzen Armen (KA). Es ergibt sich eine Übereinstimmung zwischen den Verteilungen der Läsionen und Chromatidbrüche innerhalb der langen und der kurzen Arme, ebenso sind die Chromatidbrüche unabhängig von der Meßmethode, nach der sie bestimmt wurden (MI und MII), in den langen und den kurzen Armen gleich verteilt.

Es ist also berechtigt, für Chromatidbrüche und achromatische Läsionen gemeinsame Verteilungskurven zu berechnen. Das ist in den Tabellen 43 und 44 und in den Abbildungen 44 und 45 für die Verteilungen in den langen und kurzen Armen dargestellt, die sich aus den gemeinsamen Verteilungen von achromatischen Läsionen und Chromatidbrüchen nach Meßmethode I ergeben (AL+B'). Diese gemeinsamen theoretischen Verteilungen für AL+B' stimmen mit den empirischen für die langen Arme mit einem P von 0,05 und für die kurzen Arme mit einem P von 0,11 überein.

Ein Vergleich der Verteilungen in den langen mit denjenigen in den kurzen Armen ergibt Übereinstimmung für die achromatischen Läsionen, das P beträgt 0,82. Keine Übereinstimmung zeigen die Verteilungen der Chromatidbrüche, die, gleichgültig ob sie nach Meßmethode I oder II gemessen wurden, in den langen und kurzen Armen unterschiedlich verteilt sind. Ein solcher Unterschied wird auch deutlich, wenn die gemeinsamen Verteilungskurven für AL+B' in den langen, mit denjenigen in den kurzen Armen verglichen werden.

C. Analyse der Translokationsfiguren (Interchangefiguren):

1. Häufigkeiten der Translokationstypen

Wie im morphologischen Teil beschrieben, wurden die Interchangefiguren anhand der Präparate nach symmetrischen (S) und asymmetrischen (A) geordnet (vgl. Abb. 7). Für S : A ergab sich aus einem Material von 812 Interchangen ein Verhältnis von 1 : 1 , wobei die 24- und 32-Stunden-Serien sich nicht unterschieden:

Einwirkungsdauer des Chinon I in Stunden	S	A	Verhältnis 1 : 1 P
24	300	309	0,72
32	99	104	0,72
24 + 32	399	413	0,62

Die Translokationsfiguren wurden weiterhin nach X-förmigen un nach U-förmigen unterteilt (vgl. Abb. 7). Das war bei 354 Figuren mit ausreichender Sicherheit möglich (Serie I). Diese X- und U-förmigen Figuren konnten außerdem dem vollständigen (C) oder dem unvollständigen (I) Typ zugeordnet werden:

	Interchangetypen X	U	N
	161	193	354
vollständig (C)	108	66	174
unvollständig (I)	53	127	180

Diese Anzahlen stehen in bestimmten Beziehungen zueinander:

161X : 193U wie 1 : 1 P = 0,09
$108X_C$: $53X_I$ " 2 : 1 P = 0,91
$66U_C$: $127U_I$ " 1 : 2 P = 0,80
174C : 180I " 1 : 1 P = 0,75

Der Unterschied zwischen X- und U-Typen ist nicht signifikant, es besteht ein 1 : 1 Verhältnis. Bezüglich Vollständigkeit (C) und Unvollständigkeit (I) verhalten sich X- und U-Typen umgekehrt, indem das Verhältnis von C : I bei den X-förmigen Interchangen 2 : 1 und bei den U-förmigen 1 : 2 beträgt. Betrachtet man X- und U-förmige RB'-Figuren gemeinsam (N = 354), dann stehen C- und U-Typen im Verhältnis 1 : 1.

Zusammenfassend ergeben sich aus dieser Beobachtungsserie folgende Verhältnisse (Serie I):

(S = symmetrisch, A = asymmetrisch, X = X-förmig, U = U-förmig, C = vollständig, I = unvollständig, p = proximal, d = distal, 24, 32 = Einwirkungsdauer des Chinon I in Stunden)

S_{24}	:	A_{24}	=	1	:	1
S_{32}	:	A_{32}	=	1	:	1
S_{24+32}	:	A_{24+32}	=	1	:	1
alle 24+32	:					
X	:	U	=	1	:	1
X_C	:	X_I	=	2	:	1
U_C	:	U_I	=	1	:	2
C_{X+U}	:	I_{X+U}	=	1	:	1

In einer weiteren Beobachtungsreihe (Serie II) haben wir nach den Präparaten aus den 24- und 32-Stunden-Serien 299 Translokationsfiguren den theoretisch ableitbaren Typen zugeordnet und erhielten die folgenden Ergebnisse:

Zuordnung von 299 Translokationsfiguren zu den theoretisch ableitbaren Typen (Serie II):

Typen	N	%	
PXC	73	24,41 ± 2,48	
PXI	39	13,04 ± 1,95	
NXC	28	9,36 ± 1,68	X
NXId	12	4,01 ± 1,13	
NXIp	4	1,34	
NUC	3	1,00	
NUI	16	5,35 ± 1,30	
PUIp	18	6,02 ± 1,38	U
PUC	36	12,04 ± 1,88	
PUId	70	23,41 ± 2,45	
	299	99,98	

Die einzelnen Typen stehen zueinander in bestimmten Verhältnissen die im folgenden angegeben sind:
(X = X-förmige, U = U-förmige Figuren, S = symmetrisch, A = asymmetrisch, C = vollständig, I = unvollständig, p = proximal, d = distal)

Verhältnisse	empirisch	theoretisch	P
X : U	156 : 143	1 : 1	0,45
S : A	131 : 168	1 : 1	0,03
X_C : X_I	101 : 55	2 : 1	0,62
U_C : U_I	39 : 104	1 : 2	0,12
C : I	140 : 159	1 : 1	0,27
P : N	236 : 63	4 : 1	0,88
PXC : PXI	73 : 39	2 : 1	0,73
PUC : PUI	36 : 88	1 : 2	0,32
PXC : PUC	73 : 36	2 : 1	0,95
PC : PI	109 : 127	1 : 1	0,24
NC : NI	31 : 32	1 : 1	0,90
NXId : NXIp	12 : 4	4 : 1 (3 : 1)	0,62 (1,00)
PUId : PUIp	70 : 18	4 : 1 (3 : 1)	0,74 (0,32)
Id : Ip	82 : 22	4 : 1 (3 : 1)	0,76 (0,36)

Überraschenderweise ergibt diese Beobachtungsreihe für P : N ein Verhältnis von 4 : 1 , es sind also die polarisierten (P) Interchange 4mal häufiger als die nichtpolarisierten (N). Das Verhältnis der polarisiert X-förmig vollständigen (PXC) Typen zu den entsprechenden U-Typen (PUC) ist 2 : 1 , ebenso verhalten sich die PXC zu den PXI-Typen, während die PUC- und PUI-Typen im Verhältnis 1 : 2 auftreten.

Bemerkenswert sind die Id und Ip Typen , die sich in der Gesamtheit wie 4 : 1 verhalten. Die distal unvollständigen Interchange, diejenigen also , deren centromerlose Bruchstücke nicht verheilt sind, sind vier mal häufiger als diejenigen, bei denen die am Centromer verbliebenen Chromatiden frei geblieben sind. Das Verhältnis von 4 : 1 gilt auch für die Einzeltypen NXId : NXIp und PUId : PUIp. Wie die Zusammenstellung zeigt, lassen sich die Verhältnisse für die Id- und Ip-Typen auch mit 3 : 1 beschrieben. Für S : A ist ein 1 : 1 Verhältnis kaum noch gegeben, es überwiegen die A - Typen.

2. Beteiligung der Chromosomen an Translokationen

In Tabelle 45 und Abbildung 48 ist die Beteiligung der einzelnen Chromosomen an Interchangefiguren (empirische Werte) bezogen auf die relative Länge der Chromosomen nach dem DENVER-Report dargestellt. Das Material wurde zunächst ohne X und Y behandelt. Die Werte entstammen den geordneten Platten aus den 24-und 32-Stunden-Serien. Wir erfaßten alle translozierten Chromosomen, gleichgültig ob sie an Interchangen mit 2 oder mehr Einzelelementen beteiligt waren. Auch war es hierbei nicht notwendig, die Einzelelemente den Interchangefiguren zuzuordnen, was besonders dann meist nicht möglich ist, wenn mehrere komplizierte Translokationsfiguren in einer Metaphase vorliegen. Wir fanden 565 an RB'-Figuren teilhabende Autosomen und bezogen nach oben beschriebenem Schema die Anzahlen pro Einzelchromosom auf die relative Länge des betrachteten Elementes. Die theoretischen Werte stimmen mit den empirischen meist überein, in diesen Fällen sind die Chromosomen also entsprechend ihrer Länge an Translokationen beteiligt. Starke Abweichungen von der Erwartung zeigen die Chromosomen Nr. 6, 12, 16 und weniger ausgeprägt Nr.2o. Nr. 6 ist entsprechend seiner relativen Länge zu selten und die übrigen zu häufig an Translokationen beteiligt. Das P von 10^{-5}

zeigt einen signifikanten Unterschied der gesamten empirischen zu den gesamten theoretischen Werten. Ein entsprechender Test für die einzelnen Chromosomengruppen ergibt ein P von 0,18. Die Abweichungen, die sich bei dem entsprechenden Test für die Einzelelemente ergaben (Tab. 45, Abb. 48), gleichen sich innerhalb der Chromosomengruppen aus, die Gruppen also sind entsprechend ihrer relativen Länge an Interchangen beteiligt (Tab. 46, Abb. 49).

Werden die Geschlechtschromosomen (X und Y) in die Betrachtung einbezogen, so ergeben sich folgende Anzahlen:

	Anzahl Autosomen	X	Y
♂♂	414	1	3
♀♀	151	5	-
Summe	565	6	3

Für die Geschlechtschromosomen wurde der oben beschriebene Test nach ♂♂ und ♀♀ getrennt durchgeführt:

		Beteiligung an RB'-Fig. emp.	theor.	P
♂♂	X-Chr.	1	11,75	0,0015
	Y-Chr.	3	3,76	---
♀♀	X-Chr.	5	8,60	0,16

Bei den ♀♀ sind die X-Chromosomen entsprechend ihrer relativen Länge an Translokationen beteiligt, das Gleiche gilt offenbar auch für das Y-Chromosom im ♂♂, wenn hier auch keine statistische Prüfung möglich ist. Das X-Chromosom im ♂♂ ist jedoch wesentlich seltener an Interchangen beteiligt, als es seiner relativen Länge im männlichen Genom entsprechen würde.

3. Interchangekombinationen

In einer zweiten Serie von Daten wurde die Beteiligung und Kombination einzelner Chromosomengruppen mit sich selbst und mit den anderen Gruppen an und in Interchangefiguren betrachtet. Die Da-

ten entstammen wiederum den geordneten Platten. Es wurden nur solche Interchangefiguren berücksichtigt, die aus zwei Einzelelementen bestanden. Wir fanden 296 Autosomen, ein X-und ein Y-Chromosom, die dieser Voraussetzung entsprachen. Die Kombination dieser Chromosomen in Translokationen ist aus Tabelle 47 ersichtlich. Bei der statistischen Behandlung des Materials wurden die Geschlechtschromosomen nicht beachtet.

a) Beteiligung der einzelnen Chromosomengruppen an Interchangefiguren im Vergleich zur relativen Länge:

Die Beteiligung der einzelnen Chromosomengruppen an Interchangefiguren wurde mit theoretischen Werten verglichen, die sich aus der relativen Länge der einzelnen Gruppen (nach DENVER-Report) errechnen lassen (Tab. 50, Abb. 51). Für die Gruppen (1-3), (4-5) und (13-15) stimmen die empirischen und die theoretischen Werte überein, das heißt, diese Gruppen sind mit sich selbst und mit den übrigen Gruppen entsprechend ihrer relativen Länge an Interchangefiguren beteiligt. Für die Gruppen (6-12), (16-18) und (19-22) ergibt sich ein signifikanter Unterschied der theoretischen zu den empirischen Kombinationshäufigkeiten. Gruppe (6-12) ist zu selten mit sich selbst an Interchangen beteiligt, während Gruppe (16-18) mit sich selbst und mit Gruppe (19-22) häufiger in Translokationsfiguren zu finden ist, als es der relativen Länge dieser Gruppe entsprechen würde. Nach diesem Test beteiligt sich Gruppe (19-22) zu selten an Interchangen mit den Gruppen (1-3) und (4-5), zu häufig dagegen mit den Gruppen (16-18) und (19-22).

b) Kombination der einzelnen Chromosomengruppen in Interchangefiguren im Vergleich zur relativen Länge:

Die Kombinationen der einzelnen Gruppen wurden in Tabelle 48 und Abbildung 50 als empirische Werte theoretischen Werten gegenübergestellt, die sich aus der relativen Länge der Chromosomen bezogen auf die Kombinationsanzahlen berechnen lassen. Der statistische Vergleich der Werte aus Tabelle 48 ist in Tabelle 49 dargestellt. Auch hier ist die Kombination der Gruppe (6-12) mit sich selbst im Vergleich zum theoretisch erwarteten Wert, der sich wie beschrieben aus der relativen Länge der betrachteten Gruppen ergibt (nach DENVER-Report), zu selten vertreten, während die Kombinationen der Gruppen (16-18), (19-20) und

(21-22) mit sich selbst und untereinander zu häufig sind. Das P für den gesamten Test beträgt 10^{-5}. Für den statistischen Test mußten die kleinen Gruppen zusammengefaßt werden (vgl. Tab. 49).

c) Kombination der einzelnen Chromosomengruppen in Interchangefiguren im Vergleich zur empirischen Bruchhäufigkeit:

Ähnliches findet man, wie es in Tabelle 51 dargestellt ist, wenn die Kombinationen der einzelnen Chromosomengruppen zur empirischen Bruchhäufigkeit in Beziehung gebracht werden. Auch in diesem Bezugssystem ist die Gruppe (6-12) zu selten mit sich selbst an Translokationen beteiligt, während die Gruppen der kleinen Chromosomen (16-18) bis (21-22) zu häufig mit sich selbst und untereinander an Interchangefiguren teilhaben. Das P für diesen Test ergibt sich zu 10^{-10}.

Der Vergleich der Kombinationsanzahlen mit zwei unterschiedlichen Bezugssystemen (relative Länge und empirische Bruchhäufigkeit) führt also zu ganz ähnlichen Ergebnissen, nämlich der zu seltenen Kombination der Chromosomengruppe (6-12) mit sich selbst und der zu häufig vorkommenden Kombination der kleinen Chromosomen untereinander in Interchangefiguren. Entsprechendes ergibt sich auch beim Vergleich der Beteiligung der einzelnen Chromosomengruppen an Translokationsfiguren mit der relativen Länge.

IV. Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten Befunde zeigen eine starke schädigende Wirkung des Chinon I auf menschliche Leukocytenchromosomen in vitro.

Aktivitätsdauer des Chinon I:

Über die Dauer der Aktivität des Chinon I in der Kultur lassen sich keine exakten Aussagen machen. Die Substanz bleibt vom Zeitpunkt ihrer Zugabe an bis zum Ende des Versuches in der Kultur und könnte theoretisch über die ganze Zeit hin wirksam sein. Die Ergebnisse sprechen jedoch gegen eine kontinuierliche Wirksamkeit, sie weisen eher auf eine begrenzte Aktivität der Substanz hin. Das Chinon I ist in wässriger Lösung nicht lange haltbar (GAUSS und PETERSEN 1957), was schon daran deutlich wird, daß sich Lösungen von Chinon I in Aqua dest. bei Zimmertemperatur nach etwa 20 Minuten verfärben. In der Kultur dürfte die Haltbarkeit der Substanz und damit ihre alkylierende Aktivität demnach nur kurz sein. Die Abklärung der Frage, wie lange eine Chinon I-Lösung chromosomenbrechende Eigenschaften hat, wäre durch entsprechende Versuche mit unterschiedlich alten Lösungen und mit Hydrolyseprodukten möglich (vgl. RÖHRBORN 1958, MICHAELIS u. RIEGER 1960).

Einfluß des Lösungsmittels:

Als Lösungsmittel für das Chinon I diente Leitungswasser. Schon die Zugabe von 0,1 ml Leitungswasser 4 1/2 Stunden vor Kulturende führt bei den Versuchspersonen H.J.H. und G.B. zu einer signifikanten Erhöhung der Zahl von Läsionen und Brüchen gegenüber den Kontrollen ohne jeden Zusatz (Tab. 2, 4, Abb. 27, 28, 29 und 30). Dieser Effekt tritt jedoch bei der Versuchsperson B.K. nicht auf (Tab. 5, Abb. 31, 32).

Die Gründe, die zu einer derartigen Erhöhung der Schädigungsfrequenz führen könnten, sind schwer zu übersehen. Das Wasser wurde vor Zugabe zur Kultur nicht erwärmt, es könnte sich also um die Wirkung einer lokalen Temperatursenkung handeln. Eine chromosomenschädigende Wirkung niedriger Temperaturen auf menschliche Zellkulturen haben HAMPEL und LEVAN (1964) beschrieben. Eine Wirkung des Wassers selbst scheint uns unwahrscheinlich zu

sein. Befunde von SHARMA und SEN (1954) über die chromosomenbrechende Wirkung von Wasser am Wurzelmeristem verschiedener Pflanzen, unter anderem bei Allium cepa erscheinen wenig beweiskräftig und lassen auch andere Deutungen zu, zumal sie durch keine quantitativen Daten belegt werden.

Entwicklungsstadium der Zellen bei Beginn der Behandlung:

In Leukocytenkulturen dauert es unter dem Einfluß von Phytohämagglutinin etwa 24 Stunden bis zum Beginn der Synthesephase (G_1-Phase). Die Synthesephase (S-Phase) nimmt etwa einen Zeitraum von 12 Stunden ein, und die Mitose beginnt dann nach weiteren 6 Stunden (G_2-Phase) (vgl. BENDER und PRESCOTT 1962). Die Zellen zeigen einen gewissen Grad von Synchronisation (CARSTAIRS 1962, MICHALOWSKI 1963). Sie dürften sich also 24 Stunden vor Kulturende in der frühen G_2-Phase befinden, 32 Stunden vor Kulturende könnten noch Zellen in der S-Phase angetroffen werden. Bei unseren Versuchen unterscheiden sich die 24- und 32-Stunden-Serien hinsichtlich der induzierten Aberrationstypen nicht voneinander. Es treten bei beiden Versuchsreihen nur chromatidale Aberrationstypen auf, keine chromosomalen, ein Hinweis darauf, daß die Chromosomen zum Zeitpunkt der Einwirkung des Stoffes, also 24 oder 32 Stunden vor Kulturende, bereits in Schwesterchromatiden gespalten waren (vgl. SAX 1940). Auch die Isochromatidbrüche interpretieren wir als Ergebnis von Brüchen in morphologisch gesehen homologen Abschnitten zweier Schwesterchromatiden, und nicht als Ergebnis eines Chromosomenbruches (vgl. LEA 1955). Unsere Bezeichnung B'' entspricht also nicht derjenigen von DARLINGTON und LA COUR (1945). Diese Autoren verstehen unter B'' einen Chromosomenbruch, der erst nach der Spaltung in Schwesterchromatiden als Isochromatidbruch in Erscheinung treten würde (vgl. auch THODAY 1952). Die im Präparat nach 24 oder 32 Stunden Einwirkungszeit der Substanz sichtbaren Mitosen sind also sicherlich die ersten nach der Einwirkung des Stoffes (X_1-Mitosen). Das zeigt sich vor allem an dem für X_1-Zellen typischen Schädigungsmuster. Neben anderen für X_2 - X_n - Zellen charakteristischen Merkmalen fehlen immer die für solche Zellen typischen Mikronuklei, die sich aus in X_1-Zellen induzierten chromosomalen Fragmenten bilden (LA COUR 1952, McLEISH 1954).
4 1/2 Stunden vor Kulturende befinden sich die Zellen in der späten G_2-Phase, oder in der frühen Prophase. (Über Zeitdauer der Mitose vgl. MAZIA 1961).

Achromatische Läsionen oder Gaps:

Nach 4 1/2-stündiger Einwirkungszeit des Chinon I besteht das Schädigungsmuster hauptsächlich aus achromatischen Läsionen oder Gaps. Nach 24- und 32-stündiger Einwirkungszeit wird das Schädigungsmuster differenzierter. Außer den Läsionen treten maßgeblich auch Chromatid-, Isochromatidbrüche und Translokationsfiguren auf.

Es ist das Verdient REVELLs (1959), die Ursachen der quantitativen Diskrepanzen früherer Untersuchungen über die Wirkung von Strahlen auf Wurzelspitzen oder Mikrosporen höherer Pflanzen aufgezeigt zu haben. Die hohen Aberrationsraten, die die Vertreter der Cambridge Schule fanden, kamen dadurch zustande, daß die achromatischen Läsionen als Brüche beurteilt wurden (vgl. LEA 1955), während die wesentlich niedrigeren Bruchfrequenzen der Harvard Gruppe durch Weglassen dieses Aberrationstyps zustande kamen (vgl. SAX 1940). SAX (1940) schreibt: "Often, however, the fragment appears to be separated from the centric arm only by an achromatic lesion, suggesting a partial breakage or imperfect reunion. Although these one-hit terminal deletions are rather frequent they cannot be scored accurately and have not been included in the analysis of X-ray breaks". LEA (1955) schreibt dagegen: "The chromatid breaks vary in distinctness, sometimes appearing only as achromatic lesions in the chromatid, and are not easy to score with accuracy".

Die achromatischen Läsionen sind Stellen im Chromosom oder Chromatid, die sich mit spezifischen DNS-Farbstoffen nicht anfärben. Sie sind aber keine Brüche im eigentlichen Sinne und führen in der Anaphase nicht zu Fragmenten. Es sind Strukturen, die weitgehend restituiert werden. Sie sind am häufigsten in solchen Zellen, die sich zum Zeitpunkt der Einwirkung einer Noxe am Ende der Interphase befinden (vgl. EVANS 1962, 1963, REVELL 1966). Anaphasen wurden von uns nicht untersucht. Die morphologischen Befunde lassen jedoch kaum einen Zweifel daran, daß es sich bei den entsprechenden Strukturen in unserem Material um achromatische Läsionen handelt. Solche Läsionen sind, wie später noch genauer ausgeführt wird, offenbar die ersten morphologisch sichtbaren Anzeichen für eine Schädigung des Chromosoms.

Abhängigkeit der Läsionen und Brüche von der relativen Länge der Chromosomen:

Der Vergleich der empirischen Anzahl achromatischer Läsionen mit der relativen Länge einzelner Chromosomen und Chromosomengruppen zeigt besonders für die Gruppen gute Übereinstimmung (Tab. 21, 22 Abb. 40). Die Abweichungen einiger Einzelchromosomen von der theoretischen Erwartung gleichen sich bei der Betrachtung der Gruppen aus.
Für die Brüche ergibt sich schon bei der Betrachtung der Einzelchromosomen weitgehende Übereinstimmung (Tab. 23 Abb. 41). Berücksichtigt man die relativ kleine Anzahl von 144 erfaßten Läsionen (sie stammen wie die Brüche aus den geordneten Platten der 24- und 32-Stunden-Serien) gegenüber 449 Brüchen, so erscheint der Schluß durchaus berechtigt, daß sowohl die Läsionen als auch die Chromatidbrüche so auf die einzelnen Chromosomen verteilt sind, wie es deren relativer Länge entspricht. Läsionen und Brüche verhalten sich in dieser Beziehung also gleich, ein erster Hinweis für die Ähnlichkeit dieser beiden Schädigungstypen.

Isochromatidbrüche:

In unserem Material fanden wir nur Isochromatidbrüche vom NUpd-Typ und keine Schwesterstrangreunionen vom SU-Typ, vom NUp-, oder NUd-Typ (vgl. LEA 1955). Auch konnten wir mit Sicherheit keine Translokationsfiguren finden, die sich aus der Verheilung eines Isochromatidbruchendes eines Chromosoms mit einem Chromatidbruch in einem anderen Chromosom ergeben würden, RB'B''-Typen also (Triradiale). Ebenso fehlen Ringchromosomen und dicentrische Elemente. Es fanden sich also keine Chromosomenumbauten, an denen die beiden Bruchenden eines Isochromatidbruches beteiligt waren. Besonders unerwartet ist das völlige Fehlen der SU-Typen. Die beiden benachbarten Bruchenden der Isochromatidbrüche verhalten sich so, als seien sie entweder bei ihrer Entstehung so weit voneinander entfernt, daß keine Schwesterstrangreunion (SU) stattfinden kann, oder aber als seien sie nicht gleichzeitig entstanden. Die erste Annahme einer zu großen räumlichen Distanz der Bruchflächen ist wenig wahrscheinlich. Für die zweite Annahme einer zeitlichen Trennung der Entstehung der beiden Brüche lassen sich einige Anhaltspunkte finden. Es ist bekannt, daß Chromosomenbruchflächen nur eine begrenzte Zeit "offen" sind, das

heißt, daß sie nur eine bestimmte Zeit lang befähigt sind, mit anderen Bruchflächen zu verheilen. Nach SAX (1940) bleiben Brüche, die in Tradescantia Mikrosporen durch Röntgenstrahlen ausgelöst werden, höchstens eine Stunde lang offen. WOLFF und LUIPPOLD (1956) schließen aus Experimenten mit Röntgenstrahlen und Vicia faba Wurzelspitzen aus der Abhängigkeit der Aberrationsrate von der Dosisrate, daß zwei Bruchtypen vorkommen. Der eine Typ ist sauerstoffunabhängig und ist nur etwa eine Minute lang reaktionsfähig, ein zweiter Typ ist sauerstoffabhängig. Diese Brüche stehen unter Aerobiose etwa zwei Stunden und unter Anaerobiose etwa 30 Minuten offen. RIEGER und MICHAELIS (1963) finden nach Experimenten mit Triäthylenmelamin (TEM) an Vicia faba Wurzelspitzen, daß die Brüche mindestens 8 Stunden offen bleiben.

Unsere morphologischen Befunde haben gezeigt, daß die intakte Chromatide nach Bruchinduktion in der homologen Chromatide oft sich von dieser wegbiegt (Abb. 5, 6, 16, 18, 19, 20, 22). Weiterhin weisen die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Meßmethoden, nach denen die Brüche lokalisiert wurden, darauf hin, daß die Chromatiden nach der Induktion des Bruches in einem Partner sich in ihren Längenrelationen verändern (Tab. 36, 37, 38, 39 Abb. 46). Möglicherweise ist die intakte Chromatide infolge des Abbiegens gleichsam "überdehnt". Es wäre denkbar, daß die Chromatide an dieser Überdehnungstelle sekundär eine höhere Bruchempfindlichkeit zeigt. Die Überdehnungsstelle liegt morphologisch gesehen dem schon vorhandenen Bruch gegenüber. Würde die Chromatide an dieser Stelle brechen, dann wäre das morphologische Ergebnis ein Isochromatidbruch. Die Zeitspanne zwischen der Induktion des ersten und des zweiten Bruches könnte so groß sein, daß der erste Bruch sich inzwischen stabilisiert hat, dann wäre keine Schwesterstrangreunion mehr möglich. Außer der beschriebenen Abknickung der intakten Chromatide scheinen auch die beiden Teile der gebrochenen Chromatide sich zu verändern. Die Bruchflächen erscheinen abgerundet wie normale Chromosomenenden. Auch erscheinen die beiden Teile etwas geschrumpft, und das mit dem Centromer verbunden gebliebene Chromatidenbruchstück ist oft von der Tochterchromatide weggebogen. Das abgebrochene Stück liegt gewöhnlich parallel zur Tochterchromatide, auch dann, wenn diese abgebogen ist (vgl. Abb. 5, 6, 16, 18, 19, 20, 22). Das centromerlose Stück hat, wenn es klein genug ist, die Form einer Kugel und erscheint

dann besonders kräftig gefärbt (vgl. Abb. 5, 6, 17, 18, 19, 20). Derartige Formveränderungen treten besonders deutlich bei den weitgehend zerstörten Metaphasen hervor (Abb. 22-26). In der Platte, die auf Abbildung 25 dargestellt ist, scheinen die Chromosomen gleichsam verflüssigt zu sein, sie haben oft die Form zähflüssiger Tropfen. Dieser Vorgang ist in der Platte der Abbildung 26 noch weiter gediehen. Die Chromatidenbruchstücke zeigen also an ihren Bruchenden, und wenn sie klein genug sind auch als ganze, Eigenschaften, wie sie zum ersten Male von HEITZ (1929) beschrieben wurden. HEITZ stellte diese morphologische Erscheinungsform des chromatischen Materials als Heterochromatin dem Euchromatin gegenüber. Die eben beschriebenen Veränderungen zeigen auch die in unserem Material auftretenden Isochromatidbrüche. Sie weisen oft eine stärkere Färbbarkeit auf als die centromerhaltigen Elemente und nehmen, wenn sie klein genug sind, die Form nebeneinander liegender Kugeln an (vgl. Abb. 5, 6, 18, 20, 22-25). Es hat an den "stabilisierten" Bruchenden offenbar eine Umwandlung von Eu- in Heterochromatin stattgefunden. Derartige Heterochromatisierungen sind aus der experimentellen Cytologie durchaus bekannt (vgl. WOLF 1957, 1963). Die offengebliebenen Bruchflächen, solche also, die nicht restituiert sind und auch keine Reunion eingegangen sind, haben sich gleichsam zu sekundären Chromatidenenden umgebildet (MICHAELIS und RIEGER 1958, HSU 1963). Sie haben mit den normalen "primären" Chromatidenden gemeinsam, daß sie mit anderen Enden oder Bruchflächen nicht mehr reagieren. Für die "primären" Chromatid- und Chromosomenenden scheint es nun typisch zu sein, daß sie heterochromatisch sind (vgl. BEERMANN 1962). Möglicherweise ist eine Heterochromatisierung von Bruchenden, wie sie oben beschrieben wurde, Voraussetzung für deren Stabilisierung. Wird ein Bruchende heterochromatisiert, dann wird es gleichsam zu einem sekundären Chromosomen- oder Chromatidende, es ist wie die primären Enden stabilisiert und nicht mehr reaktionsfähig.

Nach der dargelegten Auffassung liegen in unserem Material also keine "echten" Isochromatidbrüche im Sinne einer gleichzeitigen Entstehung vor, sondern es sind zeitlich voneinander getrennt an morphologisch homologen Stellen zweier Schwesterchromatiden entstandene Chromatidbrüche. Der zweite Bruch ist durch die Lage des ersten bedingt, der aber bereits stabilisiert ist, wenn der zwei-

te entsteht. So kann es nicht zur Bildung von Schwesterstrangreunionen kommen (SU-Typen), sondern es erscheinen im Präparat nur proximal und distal unvollständige Isochromatidbrüche, das heißt NUpd-Typen. Ebenso entstehen auch keine Translokationen, an denen "echte" Isochromatidbrüche beteiligt sind, das heißt solche, an deren Entstehung beide Bruchenden eines Isochromatidbruches teilhaben.

Unser Material zeigt, daß "echte" Isochromatidbrüche, wenn überhaupt, nur sehr selten aufgetreten sind.

Deletionen (interkalare Stückausfälle):

Wir fanden weder Deletionen mit seitlich angeheftetem Fragment noch Duplikationsdeletionen (vgl. MICHAELIS und RIEGER 1960). Die Chromosomen unseres Materials sind relativ klein, und es wäre durchaus möglich, daß einige derartige Veränderungen übersehen wurden. Die Tatsache, daß wir sie nicht einmal beobachtet haben, spricht aber zumindest für ihre große Seltenheit. Nur zweimal fanden wir Ringchromatiden, die ja das Ergebnis besonders großer interkalarer Deletionen mit anschließender Verheilung der Bruchenden des herausgebrochenen Stückes sind. In einem Fall konnte das distal abgebrochene Chromatidenende mit einiger Vorsicht als kleines Bruchstück von dem betroffenen Chromosom entfernt frei in der Platte liegend identifiziert werden (Abb. 3 u. 9). Bei dieser Deletion sind die Bruchflächen des herausgebrochenen Stückes also verheilt, während die distalen und proximalen Bruchflächen stabilisiert sind. Es liegt hier gleichsam eine Deletion mit Ringfragment vor, das in unserem Falle aber ein "Interlocking" mit der intakten Chromatide zeigt (vgl. EVANS 1962, p.237).

Stark zerstörte Chromosomen und Metaphasen:

Manchmal zeigen einzelne Chromosomengruppen, an deren Anordnung noch erkennbar ist, daß sie Interchangefiguren bilden, starke Zerstörungen. Sie wurden offenbar nach der Bildung des Interchanges weiter zerstört. Dieses Verhalten zeigen Interchangefiguren, an denen mehr als zwei Chromosomen beteiligt sind (Abb. 14, 15, 17, 19, 21). Es kommt aber auch bei solchen vor, an denen nur zwei Chromosomen teilhaben (Abb. 10, 17, 18, 20). Es scheint hier ein lokaler Zusammenbruch des Restitutionsvermögens vorzuliegen. Möglicherweise ist dieses Verhalten aber auch eine Folge von Verzerrungen und Verdrehungen, ähnlich wie wir es bei der Entstehung der

in unserem Material aufgetretenen Isochromatidbrüche angenommen haben. Ein solcher Tatbestand dürfte besonders bei Interchangen mit mehr als zwei Elementen gegeben sein. Diese Annahme einer gleichsam spannungsbedingten Brucherhöhung in den beschriebenen Interchangekonfigurationen wird noch dadurch gestützt, daß wir Interchangefiguren beobachtet haben, innerhalb derer es wahrscheinlich zu Reunionen zwischen bereits sekundär abgebrochenen centromerlosen Chromatidstücken gekommen ist, das Restitutionssystem und damit das Reunionsvermögen kann also nicht zusammengebrochen sein (vgl. Abb. 10, 15, 17, 20). In einer Platte fanden sich derartige Reunionen zwischen centromerlosen Chromatidbruchstücken, die nicht mehr mit erkennbaren Translokationsfiguren verbunden waren, sie sind aber mit großer Wahrscheinlichkeit aus solchen hervorgegangen, denn es kommen in dieser Platte zwei solcher Gruppen, die mit je einem Centromer assoziiert sind, vor (Abb. 20). Auch die Interchangefigur der Abbildung 9, die aus zwei centromerlosen Isochromatidbruchstücken zu bestehen scheint, könnte ein derartiger Rest eines centromerhaltigen Interchanges sein. Alle diese Konfigurationen weisen darauf hin, daß Spannungszustände in Translokationsfiguren zu sekundärer Bruchinduktion in diesen Figuren führen können. Die so entstehenden Bruchflächen können dann wiederum Reunionen mit anderen eingehen. Diese Vorgänge können zu einem sekundären Zerfall solcher Interchangefiguren führen.

Besonders in einer Versuchsserie, aber vereinzelt auch in allen anderen, fanden wir Metaphaseplatten, die sehr stark zerstört waren und einen gleichsam zerstückelten Eindruck machten. Diese Platten zeigen nur sehr wenige oder gar keine Interchangefiguren (Abb. 22-26). Wir führen dieses Verhalten mit LA COUR (1952) auf einen physiologischen Zusammenbruch der betreffenden Zellen zurück. Es kommt in derartigen Platten kaum noch zu Restitutionen oder Reunionen. Diese stark zerstörten Platten haben wir in die quantitative Betrachtung der schädigenden Wirkung des Chinon I nicht einbezogen. Sie gewinnen aber vom morphologischen Gesichtspunkt aus Interesse, da sie Anhaltspunkte für das Verhalten von Chromatidenbruchstücken geben (siehe unten).

Bruchentstehung:

Das völlige Fehlen von SU-, NUp- und NUd-Typen spricht gegen die von REVELL (1959, 1963) entwickelte Austauschhypothese, die

besagt, daß alle Chromatid- und Isochromatidbrüche das Ergebnis von unvollständigen Austauschvorgängen innerhalb oder zwischen den beiden Schwestersträngen desjenigen Chromosoms sind, in dem sie in der Metaphase sichtbar werden. Nach dieser Vorstellung sind sie das Ergebnis von Intrachangen. Nach dieser Hypothese müßte das Verhältnis von Chromatidbrüchen zu unvollständigen Isochromatidbrüchen 5:2 betragen. Unter unvollständigen sind hier aber NUp- und NUd-Typen gemeint und nicht die in unserem Material allein vorkommenden NUpd-Typen. Auch wenn wir unsere NUpd-Typen zugrunde legen, sind immer noch erheblich mehr Chromatidbrüche vorhanden, als nach dem Verhältnis von 5:2 zu erwarten wären (vgl. auch EVANS 1962, pp. 236-237). Unsere Ergebnisse stimmen eher mit der klassischen Theorie der Aberrationsinduktion überein, die anhand der Ergebnisse an Tradescantia Mikrosporen nach Behandlung mit ionisierenden Strahlen von SAX (1940) entwickelt wurde. Danach werden in den Chromatiden voneinander unabhängig Brüche induziert, deren Frequenz direkt proportional der Strahlendosis ist. Diese einfachen Brüche werden in der Metaphase nur dann sichtbar, wenn sie ihre Fähigkeit zur Reunion oder Restitution verloren haben. Die einfachen Brüche und auch die Isochromatidbrüche zeigen eine annähernd lineare Dosisabhängigkeit, sie stellen die sogenannten "One-hit"-Aberrationen dar. Diejenigen Aberrationstypen, zu deren Entstehung zwei unabhängig voneinander induzierte Brüche notwendig sind und deren typischste Vertreter die Interchangefiguren sind, zeigen eine exponentielle Dosisabhängigkeit mit dem Exponenten 1,5 - 2,0. Sie bilden die "two-hit"-Aberrationstypen (vgl. auch EVANS 1962 und RIEGER 1966).

Die in unserem Material aufgetretenen "one-hit"-Aberrationen, das heißt die achromatischen Läsionen (AL), die Chromatidbrüche (B') und die Isochromatidbrüche (B'') zeigen einen mehr oder weniger deutlichen linearen Anstieg mit der Konzentration des getesteten Stoffes, ihre quantitativen Beziehungen lassen sich also mit Hilfe von Dosiseffektkurven beschreiben. Die genaue Dosierung macht jedoch bei der verwendeten Mikromethode große Schwierigkeiten. Daraus dürften sich weitgehend die Abweichungen der empirischen Kurven von idealen Dosiseffektkurven erklären (Abb. 27-32). Die "two-hit"-Aberrationen sind in unserem Material durch Chromatidtranslokationen vertreten. Die Verhältnisse bei H.J.H. zeigen

einen deutlichen exponentiellen Anstieg dieser Aberrationstypen (Abb. 35). Bei E.S. treten Interchangefiguren nur bei den beiden höchsten Konzentrationen auf. Über ihre Abhängigkeit von der Konzentration des getesteten Stoffes kann nichts ausgesagt werden (Abb. 36, 37). Die Kurve, die die Abhängigkeit der Anzahl der RB'-Figuren von der Konzentration zeigt, steigt schwächer an als diejenige, die die Abhängigkeit der Anzahl der an RB' beteiligten Chromosomen darstellt (Abb. 35, 37). Hier wird die Tatsache deutlich, daß bei steigender Konzentration häufiger Interchange mit mehr als zwei Chromosomen auftreten, was wiederum ein Ergebnis der mit steigender Konzentration zunehmenden Bruchhäufigkeit ist.

Verteilung von B' und RB':

Die von LEA (1955) zusammengestellten Daten lassen vermuten, daß chromosomale und chromatidale Aberrationstypen zufällig auf die Zellen verteilt sind, daß also ihr Verteilungsmuster mit entsprechenden POISSON-Kurven übereinstimmt. RIEGER und MICHAELIS (1964) vergleichen die empirischen Verteilungen von Isochromatidbrüchen und Translokationen nach Einwirkung einer ganzen Reihe radiomimetischer Substanzen auf die Wurzelspitzen von Vicia faba mit entsprechenden POISSON-Verteilungen und fanden nur in einem Fall eine signifikante Abweichung. WOLFF (1959) zeigt an unveröffentlichten Daten von ATWOOD und WOLFF, daß die nach Röntgenstrahlung von Tradescantia Mikrosporen und von Vicia faba und Gerstensamen auftretenden chromosomalen Aberrationen (dicentrische Chromosomen und Ringchromosomen) nicht nach POISSON verteilt sind. Es treten immer zu wenig Zellen mit keinen, mit zwei und mit mehr als zwei Aberrationen auf und zu viel mit einer Aberration. Dieses Ergebnis wird durch das "Site"-Konzept gedeutet. Danach gibt es nur eine begrenzte Zahl solcher Stellen (sites) im Kern, an denen die Chromosomen so nahe beieinander liegen, daß sie nach Bruchinduktion an diesen Stellen hier ein Interchange eingehen können. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt EVANS (1961) beim Vergleich der empirischen Verteilung von Interchangen nach Bestrahlung von Vicia faba Wurzelspitzen mit der theoretischen POISSON-Verteilung.

KIHLMAN und ERIKSSON (1962) untersuchten die Verteilung von Isochromatidbrüchen und Interchangen nach Behandlung von Vicia faba Wurzelspitzen mit 6-Äthoxycoffein, N-Methylphenylnitrosamin und

N-Nitroso-N-Methylurethan und fanden umgekehrte Verhältnisse wie ATWOOD und WOLFF und EVANS (l.c.) Es traten zu viele Zellen mit keiner Schädigung auf, zu wenige mit nur einer Schädigung und zu viele mit zwei und mehr Aberrationen, ein Befund, den wir in ähnlicher Weise für Chromatidbrüche und Interchangefiguren erhoben haben, wenn auch, wie die Ergebnisse ausweisen, für die Chromatidbrüche differenziertere Verhältnisse vorliegen. Die Autoren deuten diese Befunde mit unterschiedlicher Penetranz der Substanzen in der Wurzel und damit mit lokalen Konzentrationsunterschieden der getesteten Stoffe. Sie schreiben: " ... in parts exposed to relatively high concentration of a chemical, the cells will contain many aberrations, whereas cells receaving only low "dosage" will have no ore few aberrations" (vgl. auch KIHLMAN 1963). Eine andere Deutungsmöglichkeit wird in den unterschiedlichen Kernphasen gesehen, in denen sich die Zellen in den behandelten Wurzelspitzen befinden. Die Ergebnisse werden nicht als mit dem "Site"-Konzept unvereinbar gesehen.

Unsere eigenen Ergebnisse lassen sich kaum mit einer ungleichen Verteilung der Testsubstanz im Gewebe erklären, da wir mit einer Zellsuspension gearbeitet haben. Die in den Blutkulturen sich teilenden Zellen zeigen einen gewissen Grad von Synchronisation, der dadurch zustandekommt, daß alle zur Mitose anregbaren Zellen gleichzeitig dem mitogenen Stimulans Phytohämagglutinin ausgesetzt werden (vgl. CARSTAIRS 1962, MICHALOWSKI 1963). Die markanten Abweichungen der empirischen von den entsprechenden theoretischen Verteilungen lassen sich also kaum im Sinne unterschiedlicher Kernphasen in der getesteten Zellpopulation deuten. Wir möchten die Abweichungen von den POISSON-Verteilungen bei den Chromatidbrüchen und Interchangefiguren mit der Restitution von Brüchen deuten. Es ist bekannt, daß ein Teil der primär induzierten Schäden am Chromosom wieder restituiert und so als Aberrationen nicht mehr in Erscheinung tritt (vgl. SAX 1940, LEA 1955). Nach unserer Vorstellung wird die primär induzierte Schädigungsverteilung durch Restitutionsvorgänge so verändert, daß sie nicht mehr mit einer POISSON-Verteilung übereinstimmt. Übereinstimmung ergibt sich nur in Serien mit sehr wenig Einzelereignissen, die eine statistische Behandlung ohnehin nicht mehr sinnvoll erscheinen lassen.
Besonders deutlich liegen die Verhältnisse bei den Chromatid-

brüchen (Tab. 18 Abb. 38). Die überschüssigen Platten in der 0-Klasse repräsentieren nach unserer Vorstellung diejenigen mit vollkommener Restitution aller Brüche. Es wird sich hier hauptsächlich um solche Platten handeln, die, wären sie nicht restituiert, in die 1-Klasse gehören würden. Sehr wenige werden aus der 2- und noch weniger aus der 3-Klasse stammen. Umgekehrt werden in die 1-Klasse solche Platten mit eingehen, die durch eine Restitution in der 2-Klasse, durch 2 Restitutionen in der 3-Klasse und so weiter entstehen. Die Kurven werden also gleichsam verschoben. Die viel zu häufigen Platten mit einer größeren Anzahl von Brüchen (vier und mehr), könnte darauf hinweisen, daß diese Zellen aufgrund ihrer schon zu starken Schädigung auch eine Störung in ihrem Restitutionsvermögen zeigen, wie wir es ganz deutlich bei den oben beschriebenen stark zerstörten Platten gesehen haben. Weiterhin ergibt sich eine Korrelation der Abweichungen von der theoretischen Verteilung mit der Mutationsrate. Bezieht man die Abweichungen auf diese, dann ergibt sich für die 0-Klasse ein Wert von 13,62 ± 1,01. Das könnte bedeuten, daß in unserem System pro Mutationseinheit 13,62 ± 1,01 % Zellen vollständige Restitution zeigen und somit in die 0-Klasse eingehen. Die Abweichungen in der 0-Klasse wären demnach D_0 = (13,62 ± 1,01 %) x Mutationsrate ($\bar{x}$). Diejenigen in der 1-Klasse setzen sich aus den einfachen Restitutionen in der 2-Klasse, den doppelten in der 3-Klasse und so weiter zusammen. Pro Mutationsrate ergibt sich hier eine Abweichung von - 11,15 ± 1,39 %; für die 2-Klasse beträgt der entsprechende Wert - 4,55 ± 0,64. Auch die Summe aller Minusabweicher, die notwendigerweise gleich der Summe der Plusabweicher ist, läßt sich zur Mutationsrate in Beziehung setzen. Sie beträgt 17,37 ± 0,88 %. Die Gesamtabweichung der empirischen von der theoretischen Verteilung der Chromatidbrüche ist demnach in unserem System im positiven bzw. im negativen Bereich (± 17,37 ± 0,88 %) x Mutationsrate ($\bar{x}$). Nach unserer Interpretation würde das also bedeuten, daß pro Mutationseinheit 17,37 ± 0,88 % der entstandenen Brüche restituiert sind (vgl. Tab. 19). LEA (1955) versucht mit verschiedenen Methoden den Anteil der restituierten Brüche und damit die Anzahl der primär pro Dosiseinheit induzierten Brüche zu bestimmen. Er kommt dabei zu dem Schluß, daß 89-99 % der primär induzierten Brüche resti-

tuieren. Unsere Ergebnisse deuten dagegen darauf hin, daß im vorliegenden System die Restitutionsrate erheblich niedriger liegt, nämlich pro Mutationsrate 17,37 ± 0,88 %, wobei unter Mutationsrate die Anzahl der in den entsprechenden Versuchen aufgetretenen Brüche pro Platte gilt. Danach würden also unter etwa 6 Primärereignissen am Chromosom 5 als freie Brüche sichtbar (vgl. Tab. 18, 19). Für die Translokationen gilt im Prinzip ähnliches (Tab. 20, Abb. 39). Auch hier kann man sich den Überschuß an Zellen mit keiner Translokation durch Bruchrestitution entstanden denken, die hier aber ausschließlich auf Kosten der Platten mit einer Translokation zustandezukommen scheint. Die Verhältnisse liegen komplizierter als bei den Chromatidbrüchen. Zum Zustandekommen eines Interchanges sind zwei Brüche notwendig, die in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander liegen müssen. Restituiert in einer Zelle ein Bruch von dreien, so könnte diese Zelle, wenn die verbliebenen Brüche so nahe beieinander liegen, daß ein Interchange entstehen kann, in die 1-Klasse gehören. Ist das nicht der Fall, dann wäre diese Zelle in die 0-Klasse zu gruppieren. Außerdem setzt sich die hier untersuchte Population von Interchangefiguren nicht nur aus solchen zusammen, die aus zwei Chromosomen bestehen, sondern auch aus solchen mit mehr als zwei Elementen.

Das ursprüngliche Verteilungsmuster der Chromatidbrüche wird also durch die in jeder Zelle statthabenden Restitutionsvorgänge verändert und weicht dann in charakteristischer Weise von der theoretisch erwarteten POISSON-Verteilung ab. Die Abweichungen sind in etwa konstant, wenn sie auf die Mutationseinheiten bezogen werden. Diese Verschiebung durch die Restitutionsvorgänge zeigt sich auch an der Verteilung der Interchangefiguren. Das deutet auf die Abhängigkeit der Entstehung der Interchangefiguren von dem Vorhandensein "freier" Brüche hin.

Lokalisation der Aberrationen:

Bei Vicia faba ist es schon lange bekannt, daß die Verteilung von mit Radiomimetika induzierten Aberrationen zwischen den 10 kleinen S- und den 2 großen L-Chromosomen des diploiden Satzes nicht längenproportional ist. In den meisten Fällen enthalten die kleinen S-Chromosomen entsprechend ihrer Länge zu viele Aberrationen. Auch innerhalb einzelner Chromosomen wurde häufig eine Lokalisa-

tion von Brüchen besonders im Heterochromatin beobachtet (zusammenfassende Darstellungen bei RIEGER und MICHAELIS 1962, LOVELESS 1966). Solche lokalisiert auftretenden Aberrationen wurden nicht nur nach Einwirkung von Chemikalien, sondern auch nach Strahleneinwirkung gefunden (SAX und MATHER 1939, RIEGER und MICHAELIS 1959 a, EVANS und BIGGER 1961, GLÄSS 1964) und nach Einwirkung von UV-Strahlen (SWANSON 1942). EVANS (1961) und EVANS und BIGGER (1961) fanden nach Bestrahlung von Vicia faba Wurzelspitzen mit CO^{60} γ-Strahlen, daß die kleinen S-Chromosomen häufiger an Interchangen beteiligt sind, als es ihrer Metaphaselänge entsprechen würde. Die beiden letztgenannten Autoren fanden auch eine im Vergleich zur Länge zu häufige Frequenz von Isochromatidbrüchen in den S-Chromosomen.

Das Heterochromatin scheint auf die Einwirkung chemischer und physikalischer Noxen empfindlicher zu reagieren als das Euchromatin, zumindest wird damit die oft beobachtete Lokalisation von Aberrationen innerhalb einzelner und zwischen einzelnen Chromosomen gedeutet (BAUER et al. 1938, KAUFMANN 1939, 1941, REVELL 1952, OCKEY 1959, EVANS und BIGGER 1961). Ungleiche Verteilung von Aberrationen wird auch auf mechanische Faktoren zurückgeführt, die auf das Chromosom im Verlauf seines Formwechsels einwirken (SAX 1940, GLÄSS 1964). Bruchlokalisation nach Einwirkung von Chemikalien könnte auch dadurch zustandekommen, daß die zu testende Substanz sich aufgrund physikochemischer Gegebenheiten an bestimmten Kernstrukturen anreichert (KIHLMAN 1961), oder daß sie mit bestimmten in einzelnen Chromosomenregionen gehäuft auftretenden Basensequenzen reagieren (HSU und SOMERS 1961). Eine ungleiche Verteilung von Aberrationen könnte jedoch auch das Ergebnis unterschiedlicher Restitution innerhalb des Chromosoms sein (vgl. GILES 1954, HSU 1963).

Lokalisation der achromatischen Läsionen (AL):

Alle daraufhin untersuchten Verteilungen auf 10 gleichen Abschnitten der jeweils betrachteten Chromosomenarme lassen sich mit POISSON-Verteilungen beschreiben, die mit Ausnahme der Gruppe 13-15 ihre Mittelwerte im Bereich von 0,3-0,4 haben, das heißt, in der distalen Hälfte. In Gruppe 13-15 liegt der Mittelwert bei 0,2-0,3, ist also um eine Einheit zum distalen Ende hin verschoben. Diese Verschiebung hat möglicherweise meßtechnische Gründe. Es ist schwierig, an den subtelocentrischen Chromosomen

der Gruppe 13-15 das Centromer genau zu lokalisieren. Schätzt man die kurzen Arme zu kurz, dann führt das dazu, daß die Strecke von dem auf diese Weise falsch lokalisierten Centromer bis zur Mitte der Läsion zu lang wird, und daß damit zu viele Werte den distaleren Abschnitten zugeordnet werden. Der Mittelwert der sich daraus ergebenden Verteilung läge distaler als der wahre Mittelwert. Danach würde also die Verschiebung des Mittelwertes in dieser Gruppe (13-15) eine Unterschätzung der Länge der kurzen Arme dieser Chromosomen aufzeigen. Wir sind nicht geneigt, der Verschiebung des Mittelwertes innerhalb dieser Gruppe einen anderen Grund als den oben geschilderten zuzuschreiben (vgl. Tab. 25-36, Abb. 42, 43, 44, 45, 47).

Lokalisation der Chromatidbrüche (B'):

Die Verteilungen der Brüche aus den 24- und 32-Stunden-Serien in allen langen und kurzen Armen lassen sich gut mit denen der achromatischen Läsionen vergleichen, die den 4 1/2-Stunden-Serien entstammen (vgl. Tab. 36-41, Abb. 44, 45, 47). Es lassen sich Gesamtverteilungen für AL+B' in allen langen und kurzen Armen berechnen (Tab. 43, 44). Die Verteilungen der Brüche in langen und kurzen Armen stimmen nicht überein, sind aber sehr ähnlich. Die Mittelwerte der Kurven für die kurzen Arme liegen innerhalb des Bereiches 0,3 - 0,4 etwas weiter distal als die für die langen Arme (Tab. 42, Abb. 44, 45, 47). Die geringere Anzahl von erfaßten Einzelereignissen und der im Vergleich zu den langen Armen größerer Meßfehler in den kurzen Armen verbietet es, den Unterschieden eine Bedeutung beizumessen. Ein Material grösseren Umfanges hätte wahrscheinlich Übereinstimmung der Bruchverteilung in allen langen und kurzen Armen ergeben.
Ähnlich gleichsinnige Verteilungen von Aberrationen, wie wir sie in unserem Material fanden, wiesen MICHAELIS und RIEGER (1958) und RIEGER und MICHAELIS (1959b) nach Einwirkung von Automutagenen auf Vicia faba für die kleinen S-Chromosomen II-VI nach. Das Maximum der Verteilung liegt hier jedoch eher etwas proximal von der mittleren Schenkelregion. Das große SAT-Chromosom macht eine Ausnahme, die Aberrationen konzentrieren sich hier auf die Umgebung des Centromers. Nach Behandlung mit Röntgenstrahlen fanden RIEGER und MICHAELIS (1959 a) für das SAT-Chromosom zufällige Verteilung der Brüche. Bei den kleinen Chromosomen

"fällt das Aberrationsdefizit am Ende der Chromosomen auf". Für die Gruppen IV-V und VI findet sich ein statistisch gesichertes Maximum in Segment 8, wobei das Chromosom, ausgehend vom Centromer bis zum distalen Ende, in 20 Abschnitte aufgeteilt wurde.

EVANS und BIGGER (1961) kommen zu ähnlichen Ergebnissen nach Lokalisation der durch CO^{60} γ-Strahlen induzierten Aberrationen in dem Wurzelmeristem von Vicia faba. Sie finden für die submetacentrischen Chromosomen (S) mehr Aberrationen in den mittleren Regionen als in der Centromerregion und dem distalen Ende, während in den SAT-Chromosomen eine mehr zufällige Verteilung beobachtet wurde.

Die von uns gefundenen übereinstimmenden Verteilungskurven für die achromatischen Läsionen aus den 4 1/2-Stunden-Serien und für die Chromatidbrüche aus den 24- und 32-Stunden-Serien macht es sehr wahrscheinlich, daß die Brüche aus einem Teil der Läsionen hervorgehen. Die meisten Läsionen restituieren jedoch. Wäre das nicht der Fall, dann müßten nach 24- oder 32-stündiger Einwirkungszeit des chromosomenbrechenden Agens viel mehr Brüche auftreten, als es tatsächlich der Fall ist (vgl. REVELL 1959, EVANS 1962, REVELL 1966). Weitere Ausführungen zu diesem Problem siehe unten.

Das unerwartete Ergebnis einer gleichsinnig ungleichen Verteilung der Läsionen und Brüche auf den Chromosomenarmen möchten wir mit gleichartig unterschiedlicher Restitution entlang der Chromosomenschenkel deuten (vgl. auch HSU 1963). Wir postulieren von der Centromerregion und den distalen Enden ausgehende unterschiedlich starke Restitutionsgradienten. Der Einfluß der Centromerregion auf die Restitution sei stärker als derjenige des distalen Endes und die Gradienten seien der Länge der Chromosomenschenkel proportional, also relativ für alle Schenkel gleich. Das Zusammenspiel dieser beiden Gradienten würde dazu führen, daß die Läsionen und Brüche jeweils in der distalen Hälfte der betrachteten Chromosomenschenkel gehäuft auftreten (in unserem Fall also im Bereich 0,3-0,4) und von hier aus zum Centromer und zum distalen Ende immer seltener werden. Die Häufigkeiten der Aberrationen ließen sich dann, wie wir es für unser Material gezeigt haben, mit POISSON-Kurven beschreiben. Der stärkere Einfluß der Centromerregion auf die Restitution von Schädigungen zeigt sich unserer Meinung nach auch darin, daß in

den stark zerstörten Platten eher die Centromerregionen erhalten bleiben als die distalen Chromosomenabschnitte (vgl. Abb. 22-25). Selbst in der fast völlig zerstückelt erscheinenden Metaphaseplatte der Abb. 26 sind noch zwei Centromere erkennbar. Die gleiche Verteilung der Läsionen und Brüche weist weiter darauf hin, daß diese beiden Schädigungstypen ineinander übergehen und auseinander entstehen können. Das wird auch durch den oben mitgeteilten Befund einer für Läsionen und Brüche gleichartigen Abhängigkeit ihrer Häufigkeiten in einzelnen Chromosomen von deren relativer Länge gestützt (Tab. 21, 22, 23, Abb. 40, 41). Läsionen und Brüche sind das morphologisch sichtbare Korrelat der Angriffspunkte der Restitution, und damit kann ihre räumliche und zeitliche Verteilung auch als Maß für die Stärke der postulierten Restitutionsgradienten dienen. Über die Richtung des Ineinanderübergehens von Läsionen und Brüchen ist kaum eine genaue Aussage zu machen. Das deutlich häufigere Auftreten der Chromatidbrüche in den 24- und 32-Stunden-Serien im Vergleich zu den 4 1/2-Stunden-Serien und im Gegensatz dazu das seltenere Auftreten der Läsionen in den 24- und 32-Stunden-Serien im Vergleich zu den 4 1/2-Stunden-Serien deutet im Hinblick auf die gleiche Verteilung von B' und AL darauf hin, daß im morphologisch sichtbaren Bereich offenbar zunächst die Läsionen entstehen, die dann zum Teil in freie Brüche übergehen können. Daß ein großer Anteil der Läsionen restituiert, wurde oben schon erwähnt. Einen Hinweis auf die Restitutionsfähigkeit auch der Chromatidbrüche kann der Vergleich der 24-Stunden-Schädigungsmuster von H.J.H. und E.S. geben (Tab. 15, 17, Abb. 34, 35, 36, 37). Die Läsionen verhalten sich hier fast gleich, während bei H.J.H. wesentlich mehr Chromatidbrüche auftreten als bei E.S.

Nach unserer Vorstellung ergäbe sich demnach folgender Ablauf: Die morphologisch zuerst sichtbaren Schädigungen sind die achromatischen Läsionen, die im 4 1/2-Stunden-Schädigungsmuster dominieren. Die Läsionen können zum Teil in freie Brüche übergehen. Die Restitution greift hauptsächlich an den Läsionen an, erfaßt aber auch die Chromatidbrüche. Restitutionsvorgänge sind schon innerhalb von 4 1/2 Stunden nach Zugabe der Substanz wirksam, denn die Läsionen, die diesen Serien entstammen, zeigen bereits das typische Verteilungsmuster auf den Chromosomen, das sich aus der Wirkung der Restitution ergibt.

Was könnte nun die Annahme rechtfertigen, daß vom Centromerbereich und vom Bereich des distalen Endes Restitutionsgradienten ausgehen, die spezifisch an die Länge der Chromosomenschenkel angepaßt sind? Besonders Untersuchungen an den Riesenchromosomen von Dipteren haben gezeigt, daß ein Charakteristikum der Centromerbereiche und der Chromosomenenden ihr Gehalt an Heterochromatin ist (vgl. BEERMANN 1962). HEITZ (1934) unterscheidet am Heterochromatin des Chromocentrums von Drosophila virilis kompaktes α- und lockeres β-Heterochromatin. Wie WOLF (1957, 1963) an Phryne cincta gezeigt hat, kann β-Heterochromatin in Euchromatin übergehen und umgekehrt, während das α-Heterochromatin diese Eigenschaft nicht zeigt. Wahrscheinlich bildet das kompakte α-Heterochromatin die in Ruhekernen sichtbar werdenden Chromocentren (über Chromocentren vgl. HEITZ 1933). Das lockere β-Heterochromatin ist offenbar eine reversible Strukturmodifikation des Euchromatins, zeigt also in dieser Beziehung Ähnlichkeit mit den Puffs und Balbiani-Ringen (vgl. BEERMANN 1962). Dagegen ist das kompakte α-Heterochromatin ein Strukturbestandteil des Chromosoms, der nicht euchromatisiert werden kann. Das kompakte α-Heterochromatin gehört zu den typischen morphologischen Eigenschaften des Chromosoms, in dem es vorkommt (vgl. WOLF 1963). Das Vorkommen von α-Heterochromatin ist typisch für die Centromerregion und die Chromosomenenden, es findet sich aber auch interkalar (BEERMANN 1962, α-Blöcke bei WOLF 1963). Möglicherweise sind es derartige α-Heterochromatinblöcke, die einen Einfluß auf das Restitutionsgeschehen haben, die also verantwortlich sind für die Verteilung der Brüche auf den Chromosomen. Von den α-heterochromatischen Bereichen, besonders denen der Centromerregion und der distalen Enden, könnten die postulierten Restitutionsgradienten ausgehen. Das α-Heterochromatin hätte nach dieser Vorstellung also gleichsam eine strukturerhaltende, restitutionsfördernde Wirkung auf die Chromosomen.

Hinweise für eine derartige Wirkung des Heterochromatins zeigen Arbeiten von KERSCHNER (1949), der einen Abfall sichtbarer rezessiver und geschlechtsgebundener Letalmutationen nach Röntgenbestrahlung von Drosophila Männchen mit einem überzähligen Y-Chromosom im Vergleich zu normalen Männchen fand. LA COUR (195[illegible]) beschreibt eine deutliche Senkung der Aberrationsrate in einer trisomen Hyacinthus Varietät im Vergleich zu einer normalen

2n-Varietät. Das trisome Chromosom ist ein Nucleolarchromosom mit einem zusätzlichen Block von Heterochromatin. Die Bedeutung des Heterochromatins für das Überleben eines Kernes hat McLEISH (1954) in eleganter Weise an Vicia faba gezeigt. Wenn ein physiologisch gesteuerter Mechanismus zu einem spezifischen Verteilungsmuster von Brüchen führen würde, dann könnte man erwarten, daß die gleiche Noxe an den Chromosomen verschiedener Arten unterschiedliche Wirkungen zeigt. In der Tat fanden WAKONING und ARNASON (1959) in Allium Wurzelspitzen nach Behandlung mit TEM dreimal mehr Minutes als in Vicia Wurzelspitzen. KIHLMAN (1955) vergleicht die Wirkung von Ethoxycoffein (EOC) auf Vicia und Allium Wurzelmeristeme und beobachtet bei Vicia erheblich mehr Translokationen als bei Allium. Die quantitativen Unterschiede zwischen den Versuchspersonen, deren Blut von uns zum Test der Wirkung des Chinon I Verwendung fand (H.J.H., G.B., B.K. und E.S., Tab. 7, 8, 9, 15, 16, 17, Abb. 33, 34-37), deuten auf Unterschiede in dem von uns postulierten Restitutionsmechanismus innerhalb einer Art hin. Wir glauben nicht, daß diese Unterschiede zwischen den Versuchspersonen durch unterschiedliche Aufnahme der Substanz durch das Gewebe, bedingt durch unterschiedliche Wachstumsraten, gedeutet werden kann, wie es McLEISH (1952) diskutiert, da wir hier ein flüssiges Gewebe unter jeweils gleichen Kulturbedingungen getestet haben (Blutkultur).

Wie oben erwähnt, wird dem Heterochromatin eine besondere Bruchempfindlichkeit zugeschrieben, und es wird damit oft für das lokalisierte Auftreten von Aberrationen verantwortlich gemacht. Die Lage des Heterochromatins wird dabei meist nach den Feulgen-negativen Stellen bestimmt, die nach Kälteeinwirkung an den Chromosomen sichtbar werden (DARLINGTON und LA COUR 1940). Es dürfte sich hier allerdings nicht um Stellen handeln, an denen sich kompaktes α-Heterochromatin befindet, da dieses durch Kälteeinfluß nicht verändert werden kann (WOLF 1957, 1963). Es könnte sich eher um diffuses β-Heterochromatin handeln, das durch Kälte euchromatisiert werden kann (WOLF 1957). EVANS und BIGGER (1961) schreiben hierzu: "It should be pointed out, that the cold starved Feulgen-negative heterochromatin may not be synonymous with the Feulgen-positive heterochromatin of the interphase nucleus: it is, however, usually adjacent to such positive heterochromatin and has therefore a similar distribution".

Nach unserer Auffassung sind die Stellen erhöhter Bruchhäufigkeit solche, an denen die postulierten Restitutionsgradienten am schwächsten wirken. An diesen Stellen wäre das Chromosom am labilsten und am wenigsten widerstandsfähig gegen schädigende Einflüsse, zu denen man auch Kälteeinwirkung zählen kann.

Translokations- oder Interchangefiguren:

(Zu den folgenden Ausführungen vgl. Abb. 7).

EVANS (1961) fand nach Behandlung von Vicia faba Wurzelspitzen mit CO^{60} Gammastrahlen ein Verhältnis von 1:2 für symmetrische (S) zu asymmetrischen (A) Interchangefiguren und für X- zu U-förmigen Interchangefiguren. Weiterhin fand er einen bedeutenden Überschuß an polarisierten (P) gegenüber nichtpolarisierten (N) Interchangetypen. Das Verhältnis von P:N ergibt sich zu 0,88:0,12, das heißt etwa ein N-Typ auf sieben P-Typen.

SHAW und COHEN (1965) untersuchten den Einfluß von Mitomycin C auf menschliche Chromosomen mit Hilfe der Blutkulturmethodik im Hinblick auf die Translokationsfiguren. Nach ihrer Einteilung der Interchangefiguren entsprächen class I und class IV den symmetrischen (S) und class II und class III den asymmetrischen (A). Danach ergeben sich aus ihrem Material 155 S- und 65 A-Typen, das entspricht etwa einem 2:1 Verhältnis (P=0,22).

Ein Verhältnis von 1:1 für symmetrische zu asymmetrischen Interchangetypen fanden CATCHESIDE et al. (1946) nach Röntgenbestrahlung von Tradescantia Pollen in der folgenden Pollenkornmitose und NEWCOMBE (1942) nach Röntgenbestrahlung von Tradescantia Pollen in der Pollenschlauchmitose. Nach einer Zusammenstellung von EVANS (1962) scheinen jedoch die meisten Befunde dafür zu sprechen, daß die A-Typen häufiger sind als die S-Typen.

Wir fanden in einer Beobachtungsreihe (Serie I) unter 812 Interchangefiguren 399 S- und 413 A-Typen, also ein Verhältnis von 1:1 (P=0,62). Eine zweite Beobachtungsreihe (Serie II), die der genauen Einordnung aller Typen diente, erhielten wir 131 S- und 168 A-Typen, das 1:1 Verhältnis bestätigt sich hier mit P= 0,03 nur noch schwach. Die Beobachtungsreihe mit 812 Interchangefiguren spricht jedoch in Übereinstimmung mit den Befunden von CATCHESIDE et al. (1946) und NEWCOMBE (1942) für ein Verhältnis von 1:1 für symmetrische zu asymmetrischen Interchangefiguren.

In beiden Beobachtungsreihen bestätigt sich für X:U Interchangetypen ein Verhältnis von 1:1 im Gegensatz zu den Befunden von EVANS (1961), der ein 1:2 Verhältnis fand. Unsere Befunde weisen also darauf hin, daß X- und U- sowie A- und S-Typen unabhängig voneinander auftreten. Serie II ergab in Übereinstimmung mit EVANS (1961) bedeutend mehr polarisierte (P) als nichtpolarisierte (N) Interchangetypen (4:1). 80% der Interchange sind also polarisiert (vgl. auch SAX 1940). Dieses Verhalten ist eine Folge der ordnenden Vorgänge während der Mitose. Die Chromosomen liegen in der Metaphase meist so, daß die langen Schenkel sternförmig von der Metaphaseplatte ausstrahlen, während die kurzen Schenkel sich dem Zentrum der Platte zuwenden (vgl. etwa BELAR 1928, DARLINGTON 1937, WHITE 1954). Eine solche Anordnung müßte zur Polarisation der Chromosomen führen, wenn diese, nachdem sie in der beschriebenen Lage in den entstehenden Tochterkern eingegangen sind, diese Lage nicht mehr wesentlich verändern. Eine derartige Konstanz in der Lage der Chromosomen wies bereits BOVERI (1909) in den Furchungsteilungen von Ascaris megalocephala var. univalens nach.

Unter den polarisierten (P) Typen verhalten sich die vollständigen zu den unvollständigen wie 1:1, nicht so jedoch bei gesonderter Betrachtung der X- und U-Typen. So verhalten sich PXC:PXI Typen wie 2:1, PUC:PUI jedoch wie 1:2. Die polarisiert vollständig X-förmigen (PXC) Typen sind also doppelt so häufig wie die entsprechenden U-Typen (PUC), die entsprechenden unvollständigen Typen verhalten sich umgekehrt, so daß sich in der Gesamtheit PX:PI Typen wie 1:1 verhalten. Das gleiche Verhältnis von 1:1 zeigen die nichtpolarisiert vollständigen (NC) und die nichtpolarisiert unvollständigen Typen (NI), wobei die X-Typen NXC und NXI sich wie 2:1 verhalten. Interessant sind die Verhältnisse von NXId:NXIp und von PUId:PUIp. Sie stehen beide in einem 4:1 oder 3:1 Verhältnis zueinander.

Die NX- und PU-Typen zeichnen sich dadurch aus, daß bei ihren vollständigen Figuren jeweils zwei Centromeren und zwei freie Bruchstücke miteinander verbunden sind. Unsere Ergebnisse zeigen, daß unter den unvollständigen Typen dieser Gruppe diejenigen, bei denen die centromerlosen Stücke freigeblieben sind (Id-Typen) häufiger auftreten als die Typen, bei denen die centromerhaltigen Chromatidstücke nicht verheilt sind (Ip-Typen). Der Prozent-

satz des häufigeren Auftretens der Id-Typen liegt zwischen 70 und 80. Betrachtet man ein Interchange als Restitutionsmodell, so läßt sich also auch hier ein Einfluß des Centromerbereiches und des Bereiches des distalen Endes auf die Restitution - hier im Sinne der Bildung einer Interchangefigur - postulieren, wie es bei der Betrachtung der Verteilung der Läsionen und Brüche geschehen ist. Unsere dort entwickelte Hypothese besagte, daß der Einfluß des Centromers stärker ist als der des distalen Endes, und daß dadurch der Mittelwert der Kurven, die die Verteilung von Läsionen und Brüchen auf den Chromosomenschenkeln beschreiben, im Bereich von 0,3-0,4 liegt, also deutlich zum distalen Ende der Chromosomenarme verschoben wird.

Auch hier bei den NX- und PU-Typen der Interchangefiguren möge der Einfluß der Centromerbereiche auf die Restitution größer sein als derjenige der Bereiche der distalen Enden. Daraus würde sich ein deutlicher Überschuß der distal unvollständigen Id- über die proximal unvollständigen Ip-Typen ergeben, wie er auch tatsächlich gefunden wurde. Dieser Mechanismus müßte für die NXI-Typen genau so wirksam sein wie für die PUI-Typen, was die Ergebnisse der Serie II auch deutlich zeigen. Die NX-Typen sind mit 44 Fällen im ganzen wesentlichen seltener als die PU-Typen mit 124 Fällen, was wiederum daraus erklärlich wird, daß die P-Typen im ganzen wesentlich (4mal) häufiger sind als die N-Typen. Die geschilderten Befunde lassen sich also sehr gut mit der bei Betrachtung der Läsionen und Brüche und ihrer Verteilung auf die Chromosomenarme entwickelten Hypothese über die Wirkung von Restitutionsgradienten deuten. Es scheint berechtigt, die Interchangefiguren als Restitutionsmodelle zu betrachten, gleichsam als morphologisch sichtbare Korrelate von Restitutionsvorgängen.

Die Ergebnisse der Serie II zeigen, daß innerhalb der X-Typen die Häufigkeiten der Einzeltypen von PXC (24,41 ± 2,48 %) über PXI (13,04 ± 1,95 %), NXC (9,36 ± 1,68 %), NXId (4,01 ± 1,13 %) bis NXIp (1,34 %) abnehmen, während sie umgekehrt innerhalb der U-Typen von NUC (1,00 %) über NUI (5,35 ± 1,30 %), NUIp (6,02 ± 1,38 %), PUC (12,04 ± 1,88) bis PUId (23,41 ± 2,45 %) zunehmen. Demnach ergibt sich folgendes Bild:

Richtung der Zunahme	Typen	%		
↑	PXC	24,41 ± 2,48	P	X
	PXI	13,04 ± 1,95		
	NXC	9,36 ± 1,68		
	NXId	4,01 ± 1,13	N	
	NXIp	1,34		
	NUC	1,00	N	U
	NUI	5,35 ± 1,30		
	PUIp	6,02 ± 1,38		
	PUC	12,04 ± 1,88	P	
↓	PUId	23,41 ± 2,45		

Am häufigsten treten PXC- und PUId-Typen auf, sie stehen wie die anderen sich entsprechenden Typen (PXI:PUC, NXC:PUIp, NXId:NUI und NXIp:NUC) im Verhältnis 1:1. Die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung der entsprechenden Typen ist also gleich groß.

In der X-Serie zeigt sich wieder deutlich der Einfluß der Bereiche des Centromers und des distalen Endes auf die Verheilung von Brüchen. Bei PXC wirken beide Einflüsse so, daß eine vollständige Figur resultiert. Hier läge also - bei Betrachtung der Interchange als Restitutionsmodelle - eine völlige Restitution der beiden Brüche vor. Bei PXI bleibt ein Bruch offen, ein am Modell des X-förmigen Interchanges selteneres Ereignis als die völlige Restitution. Die NXC-Typen kann man sich durch die Verheilung zweier centromerhaltiger und zweier centromerloser Chromatidbruchstücke entstanden denken. Bei der postulierten schwächeren restitutiven Wirksamkeit des distalen Endes wäre das seltenere Auftreten dieser Figuren im Vergleich zu PXC- und PXI-Typen verständlich, zumal die P-Typen ohnehin 4mal häufiger sind als die N-Typen. Bleibt innerhalb der NX-Serie ein Bruch offen, so wird es mit größerer Wahrscheinlichkeit derjenige sein, der die centromerlosen Bruchenden betrifft, als derjenige, der die centromerhaltigen betrifft. Dieses Verhalten zeigt sich deutlich an den empirischen Häufigkeiten der entsprechenden Typen, das heißt NXId > NXIp.

Die Typen der U-Serie verhalten sich anders. Am häufigsten finden sich hier die PUId-Typen, gefolgt von PUC, PUIp, NUI und NUC-Typen. Diese Unterschiede zwischen der X- und U-Serie lassen sich mit den unterschiedlichen räumlichen Gegebenheiten deuten, die zur Entstehung von X- und U-förmigen Interchangefiguren führen. Ein X-förmiges Interchange kann man modellmäßig mit einem Chiasma vergleichen. Alle vier Bruchflächen müssen in enger Nachbarschaft zueinander liegen, um bei ungleicher Verheilung zu einem derartigen X-förmigen Interchange zu führen. Die verheilenden Bruchflächen müssen sich dabei gegenüber liegen. Nicht so bei den U-Typen, ihr Zustandekommen ist nicht von einer solchen "Chiasmalage" der Bruchflächen abhängig. Zum Zustandekommen eines U-förmigen Interchanges bedarf es des mehr oder weniger parallelen Zusammenliegens zweier mit Bruchflächen versehener Chromatiden und zwar so, daß die freien Bruchflächen unmittelbar nebeneinander liegen und nicht, wie es bei der Entstehung eines X-förmigen Interchanges notwendig ist, gegenüber. Das wird in der PU-Serie am häufigsten für die centromerhaltigen Bruchstücke zutreffen, da diese infolge des ordnenden Einflusses der Mitose (siehe oben) näher beieinander liegen als die distalen Enden der Chromosomen. Die Wahrscheinlichkeit also, daß auch die distal abgebrochenen Chromatidenden so aneinander liegen, daß sie U-förmig verheilen, ist nicht mehr so groß, wie sie es für die centromerhaltigen Bruchstücke ist. Die PUId-Typen werden danach häufiger erwartet als die PUC-Typen. Noch geringer ist nach der entwickelten Vorstellung die Erwartung für die Entstehung von PUIp-Typen. Im ganzen seltener als die PU-Typen wären die NU-Typen, denn P:N verhält sich wie 4:1. Innerhalb der NU-Typen dürften aus den oben beschriebenen Erwägungen heraus den empirischen Werten entsprechend die NUC-Typen am seltensten sein. X- und U-Typen sind also nicht nur alternative Erscheinungsformen von Interchangefiguren, sondern sie unterscheiden sich voneinander durch die unterschiedlichen räumlichen Bezüge, die zu ihrer Entstehung führen. Die X-Typen erfordern ein Gegenüber und die U-Typen ein Nebeneinander von reaktionsfähigen Bruchflächen.

Die unterschiedlichen Häufigkeiten der verschiedenen Interchangetypen sind, wie wir gesehen haben, durchaus mit Hilfe der Vorstellung einer vom Centromerbereich und vom Bereich des distalen Endes ausgehenden Wirkung auf die Restitution deutbar. Sie können

damit mit der unterschiedlichen Verteilung von Läsionen und Brüchen verglichen werden. Die Restitution stellt neben der Bruchinduktion die "Primärbedingung" für die Entstehung einer Interchangefigur dar. Modifizierend auf die Häufigkeiten der einzelnen Typen wirken die starke Polarisation der Chromosomen (als Ergebnis der ordnenden Einflüsse der Mitose) und die Lage der reaktiven Bruchflächen zueinander. Von der Lage der Bruchflächen hängt es ab, ob und wie die Restitution wirkt. Die Interchangefiguren werden damit zu morphologisch faßbaren Korrelaten von Restitutionsvorgängen, sie zeigen, daß Restitution und Reunion homologe Vorgänge sind.

Die zur Entstehung von Translokationen notwendigen Reunionsvorgänge müssen sich an Brüchen abspielen. Zumindest können Interchangefiguren nicht durch Reunion von Läsionen hervorgehen, denn sie tauchen im 4 1/2-Stunden-Schädigungsmuster nicht auf. Wie wir oben sahen, zeigen aber schon die Läsionen des 4 1/2-Stunden-Schädigungsmusters eine nach unserer Meinung durch die Wirkung der Restitution determinierte Verteilung. Die Relationen der verschiedenen Interchangetypen zueinander und ihr charakteristisches Auftauchen erst im 24- und 32-Stunden-Schädigungsmuster scheinen uns ein weiterer deutlicher Hinweis darauf zu sein, daß Restitution sowohl an den Läsionen als auch an den freien Brüchen angreift (siehe oben: Vergleich der 24-Stunden-Schädigungsmuster von H.J.H. und E.S.). Wir sehen hierin eine weitere Stütze für die klassische Hypothese der Aberrationsentstehung von SAX (1940).

<u>Beteiligung der einzelnen Chromosomen an Interchangefiguren in Beziehung zur relativen Länge:</u>

Wie aus Tabelle 45 ersichtlich ist, ist (in diesem Bezugssystem) Chromosom Nr. 6 viel zu selten an Interchangefiguren beteiligt, Chromosom Nr. 12 zu häufig, ebenso die Chromosomen Nr. 16 und 20. Dieses Verhalten wird auch aus der Abbildung 48 deutlich. Die große Zahl von Einzeldaten (565) läßt vermuten, daß es sich hier nicht um zufällige Abweichungen handelt, zumal die Abweichungen der genannten Chromosomen durch die entsprechenden Nachbarchromosomen nicht kompensiert werden.

Innerhalb der Chromosomengruppen gleichen sich die Abweichungen in den Gruppen 6-12 und 19-20 wieder aus, nicht jedoch in der

Gruppe 16-18 (vgl. Tab. 46 Abb. 49). Man könnte daran denken, daß die zu seltene Beteiligung des Chromosoms Nr. 6 mit einer Verwechslung dieses Chromosoms mit dem X-Chromosom zusammenhängt. Bei gesonderter Betrachtung der Geschlechtschromosomen hat sich jedoch gezeigt, daß im ♀♀ die X-Chromosomen entsprechend der Erwartung an Interchangefiguren beteiligt sind (P = 0,16). Das X-Chromosom im ♂♂ hat jedoch viel zu selten an Interchangen teil (vgl. Abschn. Analyse der Translokationen). In das Material gehen mehr männliche als weibliche Platten ein, so daß dieses Verhalten der X-Chromosomen bei einer Verwechslung mit dem Chromosom Nr. 6 eher zu einer zu hohen Beteiligung dieses Elementes führen müßte. Hätte man dagegen das Chromosom Nr. 6 zu häufig als X-Chromosom identifiziert, dann wäre eine so seltene Beteiligung des X-Chromosoms im männlichen Geschlecht nicht zu erwarten. Chromosom Nr. 6 ist also entsprechend seiner relativen Länge zu selten an Interchangefiguren beteiligt, obwohl es seiner relativen Länge entsprechend gebrochen ist (Tab. 23 Abb. 41). Chromosom Nr. 12 könnte höchstens mit den Chromosomen Nr. 10 oder 11 verwechselt werden. Da diese aber mit der Erwartung gut übereinstimmen, scheint sich eine Sonderstellung dieses Chromosoms zu bestätigen, während seine Bruchhäufigkeit mit seiner relativen Länge korreliert ist, ist es seiner relativen Länge entsprechend zu häufig an RB' beteiligt. Ganz ähnlich verhält sich Chromosom Nr. 16. Auch Chromosom Nr. 20 ist zu häufig in Interchangefiguren kombiniert, auch hier ist eine falsche Einordnung weitgehend ausgeschlossen (Tab. 23, Abb. 41). Über die Beteiligung der Geschlechtschromosomen an Interchangefiguren kann nicht mehr gesagt werden als im vorangehenden Kapitel. Die Absolutzahlen sind zu gering (vgl. Abschn. Analyse der Translokationen).

Interchangekombinationen (ohne X und Y):

Die Kombinationshäufigkeit der Chromosomengruppen mit sich selbst und mit den anderen Gruppen resultiert aus der Bruchhäufigkeit und aus der Lage der Chromosomen im Kern. Wie wir oben gesehen haben, sind die Bruchhäufigkeiten innerhalb der Chromosomengruppen mit der relativen Länge korreliert. Auch ließ sich eine Korrelation der Beteiligung der einzelnen Chromosomengruppen an Interchangefiguren mit der relativen Länge der entsprechenden Gruppen zeigen, mit Ausnahme der Gruppe 16-18, in der das Chromosom

Nr. 16 viel zu häufig an Interchangen teilhat. Die Abweichungen einiger anderer Chromosomen gleichen sich bei Betrachtung der Gruppen aus (siehe oben). Bei zufallsbedingter Lage der Chromosomen im Kern müßten die Gruppen entsprechend ihrer relativen Länge und ihrer empirischen Bruchhäufigkeit (hier vielleicht mit Ausnahme der Gruppe 16-18) in Interchangefiguren kombiniert sein. Die Ergebnisse zeigen jedoch signifikante Abweichungen von dieser Erwartung (Tab. 48, 49, 51, Abb. 50). Gruppe 6-12 ist mit sich selbst viel zu selten an Interchangen beteiligt als es der Erwartung entspricht. Diese Abweichung läßt sich auch mit der Annahme einer möglichen Verwechslung der Chromosomen Nr. 6 oder 7 mit dem X-Chromosom nicht deuten. Da hier die Gruppe 6-12 als ganzes betrachtet wird, würde eine derartige Verwechslung, mit der nur in seltenen Fällen zu rechnen ist, das Ergebnis nur unwesentlich verändern können. Außerdem wurde nur in einem Fall ein X-Chromosom in einem Interchange gefunden. Weitere Abweichungen zeigen sich in den Gruppen der kleinen Chromosomen. Gruppe 16-18 ist mit sich selbst und mit Gruppe 19-20 zu häufig an Interchangen beteiligt, ebenso Gruppe 19-20 mit Gruppe 21-22. Im statistischen Test ergibt sich für die Gruppen 16-18 bis 21-22 ein gemeinsamer Erwartungswert von 4,8 gegenüber dem empirischen Wert von 16. Die Gruppen der kleinen Chromosomen sind also im Vergleich zu ihrer relativen Länge zu häufig und Gruppe 6-12 zu selten mit sich selbst in Interchangen kombiniert.

Ein weiterer Vergleich macht die Verhältnisse noch deutlicher (Tab. 50, Abb. 51). Es wurde hier die Beteiligung der einzelnen Chromosomengruppen jeweils mit sich selbst und mit allen anderen betrachtet. Als Bezugssystem diente wiederum die relative Länge. Auch hier zeigt sich, daß Gruppe 6-12 mit sich selbst zu selten kombiniert ist, mit Gruppe 1-3 dagegen zu häufig. Gruppe 16-18 kombiniert zu häufig mit sich selbst und mit Gruppe 19-20. Die Gruppe 19-20 wurde gemeinsam mit Gruppe 21-22 betrachtet. Sie kombiniert zu selten mit den Gruppen 1-3 und 4-5 und zu häufig mit sich selbst (19-22) und mit Gruppe 16-18.

Diese Ergebnisse lassen sich gut mit der Annahme deuten, daß die Chromosomen nicht zufällig im Interphasekern verteilt sind (vgl. McLEISH 1952). Die Entstehung von Translokationen ist nicht nur von der Bruchhäufigkeit in den betrachteten Chromosomen oder Chromosomengruppen abhängig, die wiederum von der relativen Länge der

Einzelelemente oder Gruppen abhängt, sondern auch davon, wie die Chromosomen im Kernraum angeordnet sind. Über diese Anordnung der Chromosomen im Kernraum lassen sich mit Hilfe der oben dargelegten Befunde Schlüsse ziehen.

Das Verhalten der Gruppe 6-12 läßt sich damit deuten, daß die Chromosomen dieser Gruppe an der Kernperipherie liegen und so die größte Fläche einnehmen. Die Wahrscheinlichkeit eines engen Zusammenliegens der Elemente dieser Gruppe wäre damit herabgesetzt und somit auch die Wahrscheinlichkeit für die Bildung von Translokationsfiguren. Die Chromosomen der Gruppe 6-12 würden mit sich selbst im Vergleich zu ihrer relativen Länge und zu ihrer empirischen Bruchhäufigkeit zu selten miteinander in Interchangefiguren kombiniert sein. Die zu häufige Beteiligung der kleinen Chromosomen (Gruppen 16-18 und 19-22) an Interchangefiguren, in denen sie mit sich selbst kombiniert sind, würde nach dieser Vorstellung für eine zentrale Lage dieser Chromosomen im Kern sprechen.

Im Gegensatz zu Gruppe 16-18 kombiniert die Gruppe 19-22 zu selten mit den Gruppen 1-3 und 4-5. Das würde dafür sprechen, daß die Chromosomen der Gruppe 19-22 die zentralste Lage im Kern einnehmen, gefolgt von den Elementen der Gruppe 16-18. Für die Gruppen 1-3, 4-5 und 13-15 lassen sich folgende Verhältnisse vermuten: Gruppe 1-3 kombiniert zu selten mit Gruppe 19-20 und 21-22. Sie dürfte wohl im Kernbereich zwischen den Gruppen 6-12 und 16-18 zu suchen sein. Gruppe 4-5 kombiniert nicht mit den Gruppen 19-20 und 21-22, mit Gruppe 1-3 dagegen eher zu häufig. Diese Gruppe (4-5) wäre also in etwa der gleichen Kernregion verteilt, wie die Gruppe 1-3. Gruppe 13-15 kombiniert zu häufig mit Gruppe 1-3, zu selten dagegen mit Gruppe 6-12 und mit sich selbst wieder zu häufig, ebenso mit Gruppe 21-22. Möglicherweise liegen diese Chromosomen in der Region zwischen den Gruppen 1-3 und 4-5 einerseits und der Gruppe 16-18 andererseits, was allerdings mit der zu häufigen Kombination mit der Gruppe 21-22 nicht ganz vereinbar ist. Über die Lage der Geschlechtschromosomen im diesem Schema kann kaum etwas ausgesagt werden, da sie, wie Tabelle 47 ausweist, in der vorliegenden Beobachtungsreihe nur jeweils einmal in Interchangekombinationen aufgetreten sind. Das seltene Auftreten des X-Chromosoms läßt vermuten, daß es in der Kernperipherie liegt, also auch lagemäßig "seiner" Gruppe 6-12 zugeordnet ist. Das Y-Chromosom liegt möglicherweise mehr zentral, vielleicht im

Bereich der Gruppe 16-18. Es ergäbe sich folgendes Bild:

Kernraum	Gruppe
Kernperipherie	6 - 12, X
	1 - 3 und 4 - 5
	13 - 15
	16 - 18 , Y(?)
Kernzentrum	19 - 22

Es zeigt sich also auch hier der, in der Interphase erhalten gebliebene, ordnende Einfluß der Mitose auf die Chromosomen. Die langschenkligen großen Chromosomen, in unserem System die Elemente der Gruppen 6 - 12, X, 1 - 3 und 4 - 5, liegen in der Metaphase an der Peripherie der Spindel. Die nach außen ragenden langen Schenkel bilden in ihrer Gesamtheit eine sternförmige Figur. Die kleinen Elemente, in unserem Material die Chromosomen 13 - 22, Y, liegen mehr im Zentrum der Metaphaseplatte (vgl. etwa BELAR 1928, DARLINGTON 1937, WHITE 1954).

In neuerer Zeit haben MILLER et al. (1963a und b) an allerdings recht kleinem Material untersucht, ob an Metaphaseplatten, die in ähnlicher Weise dargestellt wurden, wie wir es oben beschrieben haben, Gesetzmäßigkeiten in der Lage einzelner Chromosomen auffindbar sind. Nach diesen Arbeiten sollen das Y-Chromosom und Chromosom Nr. 13 häufig an der Peripherie der Platten liegen, gefolgt von Nr. 21 und 17 - 18 und Nr. 3 und 16. Im Centrum sollen häufig Nr. 1 und 2 und Gruppe 19 - 20 liegen, darauf folgenden Nr. 14 und 15. Ähnliche Untersuchungen an Metaphaseplatten machten BARTON und Mitarbeiter (1964, 1965). Sie fanden zunächst, daß die Geschlechtschromosomen (X und Y) weiter vom Mittelpunkt der Metaphaseplatten entfernt liegen, als es bei rein zufälliger Anordnung der Chromosomen zu erwarten wäre (BARTON et al. 1964). In einer weiteren Arbeit von 1965 fanden die gleichen Autoren, daß die Chromosomen Nummer 13, 14, 15, 20, 21 und 22 häufiger in der mittleren Region und Chromosom Nummer 6 und die Geschlechtschromosomen häufiger in der peripheren Region der Metaphaseplatten liegen, als es bei zufälliger Anordnung der Chromosomen zu erwarten wäre.

Trotz der desorientierenden Einflüsse des Colchizins und der Präparation der Metaphasen zeigt sich also immer noch eine gewisse

Ordnung in den Lagebeziehungen der Chromosomen zueinander, gleichsam als ein Relikt der ursprünglichen Anordnung der Chromosomen im Interphasekern.

Schlußbetrachtung

Es liegt in der Natur der in dieser Arbeit gewählten Versuchsbedingungen, daß lediglich morphologisch sichtbare Veränderungen an den Chromosomen erfaßt werden können. LÜERS (1956) zeigte die starke mutagene Wirkung von Chinon I bei Drosophila melanogster. Als Maß für die Mutagenität galt die Rate rezessiver geschlechtsgebundener Letalfaktoren, die bei einer Konzentration von 0,023 % Chinon I bis über 11 % anstieg, gegenüber 0,19 % bei den unbehandelten Kontrollen. BELITZ (1957, 1959) konnte mit dem gleichen Stoff neben Punktmutationen auch Minutes und Inversionen bei Drosophila melanogaster induzieren und mit genetischen Methoden nachweisen. In diesen Versuchen traten Punktmutationen (Genmutationen) wesentlich häufiger auf als die genetisch erfaßbaren Chromosomenmutationen.

Könnte man an menschlichen Zellkulturen rezessive Genmutationen nachweisen, so würde man zweifellos auch hier eine hohe Rate dieses Mutationstyps finden, der im Tierexperiment quantitativ immer den größten Anteil genetischer Defekte ausmacht (vgl. HADORN 1955). Bei der therapeutischen Anwendung des Chinon I - und das gilt zweifellos auch für andere Cytostatika aus der Gruppe der alkylierenden Agentien (vgl. RÖHRBORN 1965) - werden sicherlich auch in anderen als den von uns getesteten Zellen, möglicherweise also auch in den Keimzellen, Mutationen ausgelöst. Die cytologisch nachweisbaren Chromosomenmutationen bilden dabei nur zum Teil die Ursache späterer genetischer Schäden.

V. Zusammenfassung

2,5-Bisäthyleniminobenzochinon-1,4 (Chinon I, Bayer G 4073) schädigt menschliche Leukocytenchromosomen in vitro. Es wurde die leicht modifizierte Mikroblutmethode nach ARAKAKI und SPARKES (1963) verwendet.

Folgende Chromosomenschäden wurden gefunden:
Achromatische Läsionen (AL),
Chromatidbrüche (B'),
Isochromatidbrüche (B'') und
Translokationen (RB').

Für die einzelnen Schädigungstypen wurden Dosiseffektbeziehungen untersucht.

Nach 4 1/2-stündiger Einwirkungszeit des Chinon I besteht das Schädigungsmuster hauptsächlich aus achromatischen Läsionen (AL). Nach 24-stündiger Einwirkungszeit treten neben AL maßgeblich auch Chromatidbrüche (B'), Isochromatidbrüche (B'') und Translokationen (RB') auf.

Die untersuchten Personen unterscheiden sich in der quantitativen Zusammensetzung der Schädigungsmuster.

Die Häufigkeit der Chromatidbrüche und Translokationsfiguren pro Zelle weichen in charakteristischer Weise von den theoretisch erwarteten POISSON-Verteilungen ab. Diese Abweichungen werden auf die Wirkung der Restitution zurückgeführt.

Die nach 24- und 32-stündiger Einwirkungszeit des Chinon I aufgetretenen achromatischen Läsionen (AL) und Chromatidbrüche (B') entsprechen in ihren Häufigkeiten den relativen Längen der Chromosomengruppen und Einzelchromosomen. Gelegentliche Abweichungen einzelner Chromosomen von dieser Erwartung bei den AL gleichen sich bei Betrachtung der Chromosomengruppen aus.

Die achromatischen Läsionen (AL) nach 4 1/2-stündiger Einwirkungszeit und die Chromatidbrüche (B') nach 24- und 32-stündiger Einwirkungszeit des Chinon I zeigen auf den langen und kurzen Chromosomenarmen zwischen jeweils 10 relativ gleichen Abschnitten gleichsinnige Verteilungen, die sich durch POIS-

SON-Verteilungen beschreiben lassen. Für alle langen bzw. kurzen Arme ergeben sich weitgehend übereinstimmende Verteilungen für AL+B'. Die Mittelwerte der Verteilungskurven sind zum distalen Ende der Arme verschoben (0,3-0,4). Aus diesen gleichsinnigen Verteilungen wird auf die Wirkung von Restitutionsgradienten geschlossen, die von den Bereichen des Centromers und der distalen Enden ausgehen, wobei dem Centromerbereich die stärkere Wirkung zugeschrieben wird.

9. Aus unterschiedlichen Ergebnissen der Bruchlokalisation nach zwei verschiedenen Meßmethoden und aus den morphologischen Befunden wird geschlossen, daß sich das Chromosom nach der Bruchinduktion verändert.

10. Die nach 24- und 32-stündiger Einwirkungszeit des Chinon I aufgetretenen Translokationsfiguren mit jeweils 2 Chromosomen werden ihrer theoretisch möglichen Entstehungsweise nach gruppiert.

11. Polarisierte Translokationsfiguren treten 4mal häufiger auf als nichtpolarisierte. Daraus wird auf den im Ruhekern erhalten gebliebenen ordnenden Einfluß der Mitose geschlossen.

12. Die unterschiedlichen Häufigkeiten der verschiedenen Translokationsfiguren weisen wie die Verteilungen der achromatischen Läsionen und Chromatidbrüche (AL+B') auf den restituierenden Einfluß der Bereiche des Centromers und der distalen Enden hin, wobei auch hier der stärkere Einfluß des Centromerbereiches deutlich wird. Restitution und Reunion erscheinen damit als homologe Vorgänge. Weiterhin zeigen die Häufigkeiten der Translokationsfiguren die unterschiedlichen räumlichen Voraussetzungen auf, die zur Entstehung von X- oder U-förmigen Figuren führen.

13. Die Autosomen sind entsprechend ihrer relativen Länge an Translokationen beteiligt. Gelegentliche Abweichungen einzelner Chromosomen von dieser Erwartung gleichen sich bei Betrachtung der Chromosomengruppen aus.

14. Die Beteiligung und die Kombination der einzelnen Chromosomengruppen an und in Translokationsfiguren mit jeweils 2 Chromosomen im Vergleich zur relativen Länge der entsprechenden Gruppen und die Kombinationen der Chromosomengruppen in

Translokationsfiguren mit jeweils 2 Chromosomen im Vergleich zur empirischen Bruchhäufigkeit zeigen charakteristische Abweichungen einzelner Gruppen von der Erwartung. Diese Abweichungen weisen auf eine bestimmte Lage der Chromosomen im Interphasekern hin und damit wiederum auf den im Interphasekern erhalten gebliebenen ordnenden Einfluß der Mitose.

15. In der Diskussion wird vor allem die Vorstellung von Restitutionsgradienten geprüft und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen, die Natur der aufgetretenen Isochromatidbrüche untersucht und eine Topographie der menschlichen Interphasechromosomen versucht.

VI Literatur

ADAMS, A., P.H. FITZGERALD, and F.W. GUNZ, 1961: A new chromosome abnormality in chronic granulocytic leukaemia. Brit. med. J. 1961, 1474-1476.

ARAKAKI, D.T., and R.S. SPARKES, 1963: Microtechnique for culturing leukocytes from whole blood. Cytogenetics 2, 57-60.

ARRIGHI, F.E., T.C. HSU, and D.E. BERGSAGEL, 1962: Chromosome damage in murine and human cells following cytoxan therapy. Tex. Rep. Biol. Med. 20, 545-549.

AUERBACH, C., 1943: Chemically induced mutations and rearrangements. D.I.S. 17, 48-50.

AUERBACH, C., and J.M. ROBSON, 1944: Mutation chemically induced. Production of mutations by allyl isothiocyanite. Nature 154, 81.

AUERBACH, C., and J.M. ROBSON, 1946: Chemical production of mutations. Nature 157, 302.

AULA, P., 1963: Chromosome breaks in leukocytes of chickenpox patients. Hereditas 49, 451-453.

AULA, P., 1965: Virus-associated chromosome breakage. A cytogenetic study of chickenpox, measles, and mumps patients, and of cell cultures infected with measles virus. Ann. Acad. Sci. fenn., Series A, IV. Biologica 89, 78p.

BAIKIE, A.G., W.M. COURT BROWN, K.E. BUCKTON, D.G. HARNDEN, P.A. JACOBS, and I.M. TOUGH, 1960: A possible specific chromosome abnormality in human myeloid leukaemia. Nature 188, 1165-1166.

BARTON, D.E., F.N. DAVID, and M. MERRINGTON, 1964: The positions of the sex chromosomes in the human cell in mitosis. Ann. hum. Genet. 28, 123-128.

BARTON, D.E., F.N. DAVID, and M. MERRINGTON, 1965: The relative positions of the chromosomes in the human cell in mitosis. Ann. hum. Genet. 29, 139-146.

BAUER, H., M. DEMEREC, and B.P. KAUFMANN, 1938: X-ray induced chromosomal alterations in Drosophila melanogaster. Genetics 23, 610-630.

BAYREUTHER, K., 1960: Chromosomes in primary neoplastic growth. Nature 186, 6-9.

BEERMANN, W., 1962: Riesenchromosomen. Protoplasmatologia Bd. VI D,

BELAR, K., 1928: Die cytologischen Grundlagen der Vererbung. In BAUR, E. und M. HARTMANN, Handbuch der Vererbungswissenschaften, Bd. 1.

BELITZ, H. J., 1957: Vergleichende Untersuchung der Verteilung spontaner und durch Chinon I (Bayer G 4073) induzierter Mutationen über die genetische Karte des X-Chromosoms von Drosophila melanogaster. Z. Vererbungsl. 88, 434-442.

BELITZ, H. J., 1959: Chromosomenfragmente, Minutes und sichtbare Mutationen bei Drosophila nach Behandlung mit Chinon I (Bayer G 4073). Z. Vererbungsl. 90,223-230.

BELL, A.G., and D.G. BAKER, 1962: Irradiation-induced chromosome aberrations in normal human leukocytes in culture, Canad. J. Genet. Cytol. 4, 340-351.

BELL, A.G., 1964: Diploid and endoreduplicated cells: Measurements of DNA. Science 143, 139-140.

BELL, A.G., and D.G. BAKER, 1965: X-irradiation-induced polyploidy in human leucocyte cultures. Exp. Cell Res. 38, 144-152.

BENDER, M.A., 1957: X-ray induced chromosomal aberrations in normal diploid human tissue cultures. Science 126, 974-975.

BENDER, M.A., 1958: A comparison of the rates of chromosome breakage induced by X-rays in somatic cells of humans in vitro and of the monkey Ateles in vitro. Proc. X Intern. Congr. Genet. 2, 21-22.

BENDER, M.A., 1960: X-ray induced chromosome aberrations in mammalian cells in vitro. In Immediate and low level effects of ionizing radiations, Int. J. Radiat. Biol.,Suppl.,pp 103-118.

BENDER, M.A., 1962: Chromosome breakage in vitro. In PAVAN, C. ed.: Symposium on mammalian cytogenetics and related problems, in radiobiology, Sao Paulo and Rio de Janairo. Pergamon Press, 1964.

BENDER, M.A., 1964: Chromosome aberrations in irradiated human subjects. Ann. N. Y. Acad. Sci. 114, 249-251.

BENDER, M.A., and P.C. GOOCH, 1961a: An unusually long human Y-chromosome. Lancet 1961 II, 463-464.

BENDER, M.A., and P.C. GOOCH, 1961b: Somatic chromosome aberrations in normal and irradiated humans. Radiat. Res. 14, 451.

BENDER, M.A., and P.C. GOOCH, 1962a: Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects. Radiat. Res. 16, 44-53.

BENDER, M.A., and P.C. GOOCH, 1962b: Types and rates of X-ray induced chromosome aberrations in human blood irrated in vitro. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 48, 522-532.

BENDER, M.A., and P.C. GOOCH, 1963a: Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjekts II. Three and one-half year investigation. Radiat. Res. 18, 389-396.

BENDER, M.A., and P.C. GOOCH, 1963b: Chromatid-type aberrations induced by X-rays in human leukocyte cultures. Cytogenetics 2, 107-116.

BENDER, M.A., and D.M. PRESCOTT, 1962: DNA-synthesis and mitosis in cultures of human peripheral leukocytes. Exp. Cell Res. 27, 221-229.

BENDER, M.A., P.C. GOOCH, and D.M. PRESCOTT, 1962: Aberrations induced in human leukocyte chromosomes by ^{3}H-labeled nucleosides. Cytogenetics 1, 65-74.

BENDER, M.A., and S. WOLFF, 1961: X-ray-induced chromosome aberrations and reproductive death in mammalian cells. Am. Nat. 95, 39-52.

BISHOP, A., C.E. BLANK, and H. HUNTER, 1962: Heritable variation in the length of the Y chromosome. Lancet 1962 II, 18-20.

BLOOM, A.D., and J.H. TJIO, 1963: In vivo effects of diagnostic X-irradiation of peripheral leukocyte chromosomes in man. Blood 22, 822-823.

BLOOM, A.D., and J.H. TJIO, 1964: In vivo effects of diagnostic X-irradiation on human chromosomes. New Engl. J. Med. 270, 1341- 1344.

BOVERI, Th., 1909: Die Blastomerenkerne von Ascaris megalocephala und die Theorie der Chromosomenindividualität. Arch. Zellforsch. 3, 181-268.

BOYD, E., W.W. BUCHANAN, and B. LENNOX, 1961: Damage to chromosomes by therapeutic doses of radioiodine. Lancet 1961 I, 977-978.

BROWN, S.W., 1960: Spontaneous chromosome fragmentation in the armored scale insects (Coccoidea - Diaspididae). J. Morph. 106, 159-185.

BUCKTON, K.E., and M.C. PIKE, 1964: Chromosome investigations on lymphocytes from irradiated patients. Nature 202, 714-715.

BUCKTON, K.E., and M.C. PIKE, 1965: Time in culture. An important variable in studying in vivo radiation-induced chromosome damage in man. Int. J. Radiat. Biol. 8, 439 - 452.

BUCKTON, K.E., P.A. JACOBS, W.M. COURT BROWN, and R. DOLL, 1962: A study of chromosome damage persisting after X-ray therapy for ankylosing spondylitis. Lancet 1962 II, 676-682.

CARR, D.H., 1963: Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. Lancet 1963 II, 603-606.

CARR, D.H., 1965: Chromosome studies in spontaneous abortions. J. Obstet. Gynaec. 26, 308-326.

CARSTAIRS, K., 1962: The human small lymphocyte: Its possible pluripotential quality. Lancet 1962 I, 829-832.

CATCHESIDE, D.G., 1948: Genetic effects of radiations. Advanc. Genet. 2, 271-358.

CATCHESIDE, D.G., D.E. LEA, and J.M. THODAY, 1946: Types of chromosome structural change induced by the irradiation of Tradescantia microspores. J. Genet. 47, 113-136.

CERNY, M., M. BAUDYSOVA, and E. HOLECOVA, 1965: Adaptation of mammalian cells to cold. Exp. Cell Res. 40, 673-677.

CHANDRA, H.S., and D.A. HUNGERFORD, 1963: An aberrant autosome (13-15) in a human female and her father both apparently normal. Cytogenetics 2, 34-41.

CHU, E.H.Y., 1965a: Effects of ultraviolet radiation on mammalian cells. I Induction of chromosome aberrations. Mut. Res. 2, 75-94.

CHU, E.H.Y., 1965b: Effects of ultraviolet radiation on mammalian cells. II Differential UV and X ray sensitivity of chromosomes to breakage in 5-aminouracil synchronized cell populations. Genetics 52, 1279-1294.

CHU, E.H.Y., and N.H. GILES, 1959a: Human chromosome complements in normal somatic cells in culture. Amer. J. hum. Genet. 11, 63-79.

CHU, E.H.Y., and N.H. GILES, 1959b: Qualitative and quantitative analysis of X-ray induced human chromosome aberrations in cultures of normal human diploid somatic cells. Genetics 44, 503-504.

CHU, E.H.Y., N.H. GILES, and K. PASSANO, 1961: Types and frequencies of human chromosome aberrations induced by X-rays.Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 47, 830-839.

CLENDENIN, T.M., and K. BENIRSCHKE, 1963: Chromosome studies on spontaneous abortions. Lab. Invest. 12, 1281-1292.

CONEN, P.E., and G.S. LANSKY, 1961: Chromosome damage during nitrogen mustard therapy. Brit. med. J. 1961, 1, 1055-1057.

CONEN, P.E., A.G. BELL, and N. ASPIN, 1963: Chromosomal aberration in an infant following the use of diagnostic X-rays. Pediatrics 31, 72-79.

COOPER, H.L., and K. HIRSCHHORN, 1962: Enlarged satellites as a familial chromosome marker. Amer. J. hum. Genet. 12, 104-117.

COULSON, A.S., and D.G. CHALMERS, 1964: Effects of phytohaemagglutinin on leukocytes. Lancet 1964 II, 819-820.

COURT BROWN, W.M., and J.M. TOUGH, 1963: Cytogenetic studies in chronic myeloid leukemia. Advanc. Cancer Res. 7, 351-380.

COURT BROWN, W.M., K.E. BUCKTON, and A.S. McLEAN, 1965: Quantitative studies of chromosome aberrations in man following acute and chronic exposure to X-rays and gamma rays. Lancet 1965 I, 1239-1241.

DARLINGTON, C.D., 1937: Recent advances in cytology. Second edition. J.and A. Churchill Ltd.

DARLINGTON, C.D., 1939: Misdivision ant the genetics of the centromere. J. Genet. 37, 341-364.

DARLINGTON, C.D., and P.C. KOLLER, 1947: The chemical breakage of chromosomes. Heredity 1, 187-221.

DARLINGTON, C.D., and L.F. LA COUR, 1940: Nucleic acid starvation of chromosomes in Trillium. J. Genet. 40, 185-213.

DARLINGTON, C.D., and L.F. LA COUR, 1945: Chromosome breakage and the nucleic acid cycle. J. Genet. 46, 180-267.

DE LA CHAPELLE, A., V. WIKSTRÖM, and J. FELLMAN, 1966: A note on the size of the Y chromosome. The Human Chromosome Newsletter 18, 9.

DENVER - REPORT, 1960: International study group. Acta genet. 10, 322-328.

DOBZHANSKY, Th., 1949: Genetics and the origin of species. Second edition. Columbia University Press, New York.

DOMAGK, G., S. PETERSEN und W. GAUSS, 1954: Ein Beitrag zur experimentellen Chemotherapie der Geschwülste. Z. Krebsforsch. 59, 617-622.

DUSTIN, A.P., 1947: Some new aspects of mitotic poisoning. Nature 159, 794-797.

EDWARDS, J.H., 1962: Chromosome analysis from capillary blood. Cytogenetics 1, 90-96.

ELVES, M.W., S. ROATH, and M.C.G. ISRAELS, 1963a: The response of lymphocytes to antigen challenge in vitro. Lancet 1963 I 806-807.

ELVES, M.W., S. ROATH, G. TAYLOR, and M.C.G. ISRAELS, 1963b: The in-vitro production of antibody lymphocytes. Lancet 1963 I, 1292-1293.

EVANS, H.J., 1961: Chromatid aberrations induced by gamma irradiation. I The structure and frequency of chromatid interchanges in diploid and tetraploid cells of Vicia faba. Genetics 46, 257-275.

EVANS, H.J., 1962: Chromosome aberrations induced by ionizing radiations. Int. Rev. Cytol. 13, 221-321.

EVANS, H.J. 1963: Chromosome aberrations and target theorie. In WOLFF, S. ed. Radiation-induced chromosome aberrations, pp8-40. Columbia University Press.

EVANS, H.J., and R.L. BIGGER, 1961: Chromatid aberrations induced by gamma irradiation. II Non randomness in the distribution of chromatid aberrations in relation to chromosome length in Vicia faba root-tip cells. Genetics 46, 277-289.

FEINE, U, 1959: Radiomimetische Stoffe. In SCHINZ, H.R., H. HOLTHUSEN, H. LANGENDORFF, B. RAJEWSKY und G. SCHUBERT, Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung Ergebnisse 1952-1958, pp 943-974. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

FLIEDNER, T.M., E.P. CRONKITE, V.P. BOND, and G.A ANDREWS, 1959: Mitotic activity and cytology of human bone marrow after accidental exposure to ionizing radiation. Proc. 7 Congr, europ. Soc. Haemat. London 1959, Part II, 458-467.

FLIEDNER, T.M., G.A. ANDREWS, E.P. CRONKITE, and V.P. BOND, 1964: Early and late cytologic effects of whole body irradiation on human marrow. Blood 23, 471-487.

FORD, C.E., and J.L. HAMERTON, 1956: A colchicine, hypotonic citrate, squash sequence for mammalian chromosomes. Stain Technol. 31, 247-251.

FORD, C.E., P.A. JACOBS, and L.G. LAJTHA, 1958: Human somatic chromosomes. Nature 181, 1565-1568.

FRACCARO, M., A. MANNINI, L. TIEPOLO, and C. ZARA, 1965: High frequency of spontaneous recurrent chromosome breakage in an untreated human tumour. Mut. Res. 2, 559-561.

FRØLAND, A., 1962: A micromethod for chromosome analysis of peripheral blood cultures. Lancet 1962 II, 1281-1282.

GAUSS, W. und S. PETERSEN, 1957: Weitere Untersuchungen über Äthylenimino-chinone und verwandte Verbindungen. Angew. Chemie 69, 252-257.

GERMAN, J., 1964: Cytological evidence for crossing-over in vitro in human lymphoid cells. Science 144, 298-301.

GILES, N.H., 1954: Radiation-induced chromosome aberrations in Tradescantia. In HOLLAENDER, A. ed., Radiation Biology. VolI, PartII, Chapter 10. Mc Graw-Hill Book Company, Inc.

GLÄSS, E., 1964: Nicht zufallsgemäße Verteilung röntgen-induzierter Brüche auf den Chromosomen von Bellevalia romana. Port. Acta biol. A 8, 153-176.

GOODLIN, R.C., 1962: Preliminary reports of chromosome studies during radiation therapy. Amer. J. Roentgenol. 87, 555-558.

GRIPENBERG, U., 1964: Size variation and orientation of the human Y-chromosome. Chromosoma 15, 618-629.

GRIPENBERG, U., 1965: Chromosome studies in some virus infections. Hereditas 54, 1-18.

HADORN, E., 1955: Letalfaktoren. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

HAMMAR, B., and S.A. ELLISON, 1961: Chromosomal aberrations induced by an animal virus. Nature 192, 145-147.

HAMPEL, K.E., and A. LEVAN, 1964: Breakage in human chromosomes induced by low temperature. Hereditas 51, 315-343.

HARNDEN, D.G., 1960: A human skin culture technique used for cytological examinations. Brit. J. exp. Path. 41, 31-37.

HARNDEN, D.G., 1964: Cytogenetic studies on patients with virus infections and subjects vaccinated against yellow fever. Amer. J. hum. Genet. 16, 204-213.

HAUSCHKA, Th.S., 1961: The chromosomes in ontogeny and oncogeny. Cancer Res. 21, 957-974.

HAUSCHKA, Th.S., 1963: Chromosome patterns in primary neoplasia. Exp. Cell Res. Suppl. 9, 86-98.

HEITZ, E., 1929: Heterochromatin, Chromocentren, Chromomeren. Ber. Dtsch. Bot. Ges. 47, 274-284.

HEITZ, E.1933: Die Herkunft der Chromozentren. Dritter Beitrag zur Kenntnis der Beziehung zwischen Kernstruktur und qualitativer Verschiedenheit der Chromosomen in ihrer Längsrichtung. Planta 18, 571-635.

HEITZ, E., 1934: Über α- und β- Heterochromatin sowie Konstanz und Bau der Chromomeren bei Drosophila. Biol. Zbl. 54, 588-609.

HOUSTON, E.W., W.C. LEVIN, and S.E. RITZMAN, 1964: Endoreduplication in untreated early leukemia. Lancet 1964 II, 496-497.

HSU, T.C., 1952: Mammalian chromosomes in vitro I: The karyotype of man. J. Hered. 43, 167-172.

HSU, T.C., 1963: Longitudinal differentiation of chromosomes and the possibility of interstitial telomeres. Exp. Cell Res. Suppl. 9, 73-85.

HSU, T.C., and C.M. POMERAT, 1953: Mammalian chromosomes in vitro II: A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture. J. Hered. 44, 23-29.

HSU, T.C., and C.E. SOMERS, 1961: Effect of 5-bromodeoxyuridine on mammalian chromosomes. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 47, 396-403.

HUGHES, A., 1952: Some effects of abnormal tonicity on dividing cells in chick tissue culture. Quart. J. micr. Sci. 93, 207-219.

HUNGERFORD, D.A., 1964: Observations on the morphology and behavior of normal human chromosomes. In PAVAN, C. ed.: Symposium on mammalian cytogenetics and related problems in radiobiology, Sao Paulo and Rio de Janairo. Pergamon Press, 1964.

HUNGERFORD, D.A., A.J. DONELLY, P.C. NOVELL, and S. BECK, 1959: The chromosome constitution of human phenotypic intersex. Amer. J. hum. Genet. 11, 215-236.

JACKSON, J.F., and K. LINDAHL-KIESSLING, 1963: Polyploidy and endoreduplication in human leukocyte cultures treated with ß-mercaptopyruvate. Science 141, 424-425.

JACOBS, P.A., 1964: Chromosome studies in the general population. In HARRIS, R.J.C. ed Cytogenetics of cells in culture. Academic Press, New York and London.

JACOBS, P.A., W.M. COURT BROWN, and R. DOLL, 1961: Distribution of human chromosome counts in relation to age. Nature 191, 1178-1180.

JOHN, B., and K.R. LEWIS, 1966: Chromosome variability and geographic distribution in insects. Science 152, 711-721.

KAUFMANN, B.P., 1939: Distribution of induced breaks along the X-chromosome in Drosophila melanogaster. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 25, 571-577.

KAUFMANN, B.P., 1941: Induced chromosomal breaks in Drosophila. Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 9, 82-92.

KAUFMANN, B.P., 1954: Chromosome aberrations induced in animal cells by ionizing radiations. In HOLLAENDER, A. ed. , Radiation Biology. Vol I, Part II, Chapter 9. Mc Graw-Hill Book Company, Inc.

KEMP, T., 1930: Über die somatischen Mitosen bei Menschen und warmblütigen Tieren unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Z. Zellforsch. 11, 429-444.

KERSCHNER, J., 1949: The influence of the Y chromosome on X-ray induced mutation rate in Drosophila melanogaster. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 35, 647-651.

KIHLMAN, B.A., 1955: Oxygen and the production of chromosome aberrations by chemicals and X-rays. Hereditas 41, 384-404.

KIHLMAN, B.A., 1961: Biochemical aspects of chromosome breakage. Advanc. Genet. 10, 1-59.

KIHLMAN, B.A., 1963: Aberrations induced by radiomimetic compounds and their relations to radiation-induced aberrations. In WOLFF, S. ed. Radiation-induced chromosome aberrations, pp 100-122. Columbia University Press.

KIHLMAN, B.A., and T. ERIKSSON, 1962: The distribution between cell nuclei of isolocus breaks and chromatid interchanges induced by radiomimetic chemicals in Vicia faba. Hereditas 48, 520-529.

KIMLAUGH, M.A., and H.N. ROBSON, 1961: Chromosome preparations obtained directly from peripheral blood. Nature 192, 684.

KOLLER, P.C., 1964: Chromosomes in neoplasia. In ERNELOT, P., and O. MÜHLBOCK eds. Cellular control mechanisms and cancer, pp 174-189. Elsevier Publishing Company. Amsterdam - London - New York.

LA COUR, L.F., 1952: The physiology of chromosome breakage and reunion in Hyacinthus. Heredity 6, Suppl., 163-179.

LEA, D.E., 1955: Action of radiations on living cells. Second Edition. Cambridge, at the University Press.

LEJEUNE, J., M. GAUTIER, et R. TURPIN, 1959: Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C. R. Acad. Sci. (Paris 248, 1721-1722.

LEVAN, A., 1938: The effect of colchicine on root mitoses in Allium. Hereditas 24, 471-486.

LEVAN, A., and BIESELE, 1958: Role of chromosomes in cancerogenesis as studied in serial tissue culture of mammalian cells. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 1022-1053.

LEVAN, A., and T.C. HSU, 1959: The human idiogram. Hereditas 45, 665-674.

NAN, A., V.V. NICHOLS, and A. BORDEN, 1963: A case of chronic myeloid leukemia with two leukemic stemlines in the blood. Hereditas 49, 433-441.

NILSSON, L., and C. BORRYD, 1962: Chromosome aberrations in one pair of identical twins after roentgen irradiation of the spine. Hereditas 48, 688-698.

LINDSTEN, J., 1959: Chromosomal aberrations induced by ionizing radiation in human cells grown in vitro. Upsala Läk.-Fören. Förh. 64, 8-9.

LONDON-GROUP, 1963: LONDON CONFERENCE on the normal human karyotype. Cytogenetics 2, 264-268.

LOVELESS, A., 1966: Genetic and allied effects of alkylating agents. Butterworths, London.

LÜERS, H., 1955: Zur Frage der Erbschädigung durch tumortherapeutische Cytostatika. Z. Krebsforsch. 60, 528-535.

LÜERS, H., 1956: Chinon I und Sanamycin im Mutationsversuch. Naturwissenschaften 43, 206.

LÜERS, H. und G. RÖHRBORN, 1961: Genetische Schäden durch Chemotherapeutika. Wissen und Praxis 22, 3-23.

LÜERS, H. und G. RÖHRBORN, 1965: Chemische Konstitution und mutagene Wirkung III. Äthylenimine. Mut. Res. 2, 29-44.

LÜERS, H. und H. ULRICH, 1959: Genetik und Evolutionsforschung bei Tieren. In HEBERER, G. Die Evolution der Organismen, 2. Auflage, Band 1, pp 552-664. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.

LÜERS, Th., E. STRUCK und M. ALBRECHT, 1963: Strukturanomalieen der Chromosomen bei einer akuten Paramyeloblastenleukämie (Blutkulturmethode). Med. Welt 1963, 948-951.

LÜERS, Th., E. STRUCK und I. BOLL, 1962: Über eine spezifische Chromosomenanomalie bei Leukämie (das "minute"- oder "Ph[1]- Chromosom"). Münch. med. Wschr. 104, 1493-1496.

MACINTYRE, M.N., and B.M. DOBYNS, 1962: Anomalies in chromosomes of the circulating leukocytes in man following large doses of radioactive iodine. J. clin. Endocr. 22, 1171-1181.

MAKINO, S., and A.A. AWA, 1965: Chromosome breakages in four chronic myeloid leukemia patients. Hereditas 52, 253-264.

MAKINO, S., and I. NISHIMURA, 1952: Water-pretreatment squash technic. Stain. Technol. 27, 1-7.

MAKINO, S., K. YAMADA, and T. KAJII, 1965: Chromosome aberrations in leukocytes of patients with aseptic meningitis. Chromosoma 16, 372-380.

MAZIA, D., 1961: Mitosis and the physiology of cell division. In BRACHET, J., and A.E. MIRSKY eds. The cell. Biochemistry, physiology, morphology. Vol. III, pp 77-412. Academic Press, New York and London.

McLEISH, J., 1952: The action of maleic hydracide in Vicia. Heredity 6, Suppl., 125-147.

McLEISH, J., 1954: The consequence of localized chromosome breakage. Heredity 8, 385-407.

MELANDER, Y., 1963: The role of a secondary constriction of a tumour chromosome. Hereditas 49, 241-273.

MICHAELIS, A. und R. RIEGER, 1958: Cytologische und stoffwechselphysiologische Untersuchungen am aktiven Meristem der Wurzelspitze von Vicia faba L. II Präferentielle Verteilung der chromosomalen Bruch- und Reunionspunkte nach anaerober Quellung der Samen. Chromosoma 9, 514-536.

MICHAELIS, A. und R. RIEGER, 1960: Einige experimentelle Ergebnisse zur Wirkung von Myleran auf die Chromosomen von Vicia faba L. Der Züchter 30, 150-163.

MICHALOWSKI, A., 1963: Time-course of DNA synthesis in human leukocyte cultures. Exp. Cell Res. 32, 609-612.

MILLARD, R.E., 1965: Abnormalities of human chromosomes following therapeutic irradiation. Cytogenetics 4, 277-294.

MILLER, O.J., B.B. MUKHERJEE, W.R. BREGG, and A. VAN N. GAMBLE, 1963a: Non-random distribution of chromosomes in metaphase figures from cultured human leucocytes I. The peripheral location of the Y-chromosome. Cytogenetics 2, 1-14.

MILLER, O.J., W.R. BREGG, B.B. MUKHERJEE, A. VAN N. GAMBLE, and A.C. CHRISTAKOS, 1963b: Non-random distribution of chromosomes in metaphase figures from cultured human leucocytes II. The peripheral location of chromosomes 13, 17-18 and 21. Cytogenetics 2, 152-167.

MITCHELL, P.H., 1956: A textbook of general physiology. Fifth Edition. Mc Graw-Hill Book Company, Inc. New York, Toronto, London.

MOORE, J.G., J.L. VAN CAMPENGOUT, and W.W. BRANDKAMP, 1964: Effects of ionizing irradiation and chemotherapeutic agents on human chromosomes. Amer. J. Obstet. Gynec. 88, 885-999.

MOORHEAD, P.S., P.C. NOWELL, W.J. MELLMAN, D.M. BATTIPS, and D.A. HUNGERFORD, 1960: Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res. 20, 613-616.

MORGAN, J.F., M.J. MORTON, and R.C. PARKER, 1950: Nutrition of animal cells in tissue culture. Initial studies on a synthetic medium. Proc. Soc. exp. Biol. 73, 1-8.

MOURIQUAND, C., J. PATET, J. DARNAULT, C. GILLY, P. JALBERT, et C. WOLFF, 1964: Etude des chromosomes chez douze subjets porteurs de radiodermites. C. R. Acad. Sci. (Paris) 259, 3839.

MULLER, H.J., 1928: The problem of genetic modification Verh. 5. Kongr. für Vererb., 1927. Z. Vererbungsl. Suppl. 1, 234-260.

MULLER, H. J., 1954: The nature of the genetic effects produced by radiation.
The manner of production of mutations by radiation. In HOLLAENDER, A. ed., Radiation Biology. Vol I, Part I, Chapters 7 and 8.

NAUJOKS, H., 1962: Zur Frage des Chromosomennachweises in abortiertem Gewebsmaterial. Zbl. Gynäk. 84, 1542-1544.

NEWCOMBE, H.B., 1942: Effects of X-rays on chromosomes. J. Genet. 43, 145-171.

NEWCOMBE, D.S., and A.S. COHEN, 1963: Chromosome patterns in irradiated and non-irradiated patients with rheumatoid spondylitis. Ann. intern. Med. 59, 859-864.

NICHOLS, W.W., 1963: Relationship of viruses, chromosomes and carcinogenesis. Hereditas 50, 53-80.

NICHOLS, W.W., 1966: Studies on the role of viruses in somatic mutations Hereditas 55, 1-27.

NICHOLS, W.W., and A. LEVAN, 1964: Measles associated chromosome breakage. Arch. ges. Virusforsch. 16, 168-174.

NICHOLS, W.W., A. LEVAN, B. HALL, and G. ÖSTERGREN, 1962: Measles-associated chromosome breakage. Preliminary communication. Hereditas 48, 367-370.

NORMAN, A., M. SASAKI, R.E. OTTOMAN, and R.C. VEOMETT, 1964: Chromosome aberrations in radiation workers. Radiat. Res. 23, 282-298

NOWELL, P.C., 1960: Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. Cancer Res. 20, 462-466.

NOWELL, P.C., and D.A. HUNGERFORD, 1960a: Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. J. nat. Cancer Inst. 25, 85-109.

NOWELL, P.C., and D.A. HUNGERFORD, 1960b: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science 132. 1497.

NOWELL, P.C., and D.A. HUNGERFORD, 1961: Chromosome studies in human leukemia. J. nat. Cancer Inst. 27, 1013-1035.

NOWELL, P.C., D.A. HUNGERFORD, and C.D. BROOKS, 1958: Chromosomal charakteristics of normal and leukemic human leukocytes after short-term tissue culture. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 2, 331-332.

NOWELL, P.C., D.A. HUNGERFORD, and L. J. COLE, 1964: Chromosome changes following irradiation in mammals. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 114, 252-258.

OBE, G., 1965: Chromosome endoreduplication in normal controls. Lancet 1965 I, 53.

OCKEY, C.H., 1959: Chromatid aberrations induced by ethyleneimines. In STUBBE, H. Chemische Mutagenese. Erwin-Baur-Gedächtnisvorlesungen I. Abh. dtsch. Akad. Wiss. Berl. Kl. Med., Jahrgang 1960, Nr.1.

OEHLKERS, F., 1943: Die Auslösung von Chromosomenmutationen in der Meiosis durch Einwirkung von Chemikalien. Z. Vererbungsl. 81, 313-341.

OHNUKI, Y., A. AWA, and C.M. POMERAT, 1961: Chromosamal studies on irradiated leukocytes in vitro. Ann. N. Y. Acad. Sci. 95, 882-900.

OISHI, H. , and C.M. POMERAT, 1964: Chromosomal studies on human leucocytes following treatment with radioactive iodine in vivo and in vitro. In HARRIS, R.J.C. ed. Cytogenetics of cells in culture. Academic Press, New York and London.

OSGOOD, E.E., and J.H. BROOKE, 1955: Continuous tissue culture of leukocytes from human leukemic bloods by application of "gradient" principles. Blood 10,1010-1022

OSTERTAG, W., 1964: The change in ploidy of human cells in culture after temperture shock. Exp. Cell Res. 34, 194-198.

OSTERTAG, W., 1966: Chemische Mutagenese an menschlichen Zellen in Kultur. Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Math.-nat. Klasse, Nr. 1.

POLANI, P.E., J.L. HAMERTON, F. GIANELLI, and C.O. CARTER, Cytogenetics of Down's Syndrome (Mongolism) III. Frequency of interchange trisomics and mutation rate of chromosome interchanges. Cytogenetics 4, 193-206.

POLANI, P.E., J.H. BRIGGS, C.E. FORD, C.M. CLARKE, and J.M. BERG, 1960: A mongol girl with 46 chromosomes. Lancet 1960 I, 721-724.

PUCK, T.T., 1958: Action of radiation on mammalian cells III. Relationship between reproductive death and induction of chromosome anomalies by X-irradiation of euploid human cells in vitro. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 44, 772-780.

REVELL, S.H., 1952: Chromosome breakage by X-rays and radiomimetic substances in Vicia. Heredity 6, Suppl., 107-124.

REVELL, S.H., 1959: The accurate estimation of chromatid breakage and its relevance to a new interpretation of chromatid aberrations induced by ionizing radiations. Proc. roy. Soc.B 150, 563-589.

REVELL, S.H., 1963: Chromatid aberrations - the generalized theorie. In WOLFF, S. ed. Radiation-induced chromosome aberrations, pp 41-72. Columbia University Press.

REVELL, S.H., 1966: Evidence for a dose-squared term in the dose-response curve for real chromatid discontinuities induced by X-rays. Mut. Res. 3, 34-53.

RIEGER, R., 1966: Alternative Interpretationsversuche zur Entstehung chromosomaler Strukturumbauten: Bruch-Reunions- und Austauschhypothese. Biol. Zbl. 85, 28-46.

RIEGER, R. und A. MICHAELIS, 1959a: Vergleichende Untersuchungen zur Verteilung durch verschiedene Mutagene induzierter Brüche über den Chromosomensatz von Vicia faba L. Chromosoma 10, 163-178.

RIEGER, R. und A. MICHAELIS, 1959b: Cytologische und stoffwechselphysiologische Untersuchungen am aktiven Meristem der Wurzelspitze von Vicia faba L. Biol. Zbl. 78, 291-307.

RIEGER, R. und A. MICHAELIS, 1962: Die Auslösung von Chromosomenaberrationen bei Vicia faba durch chemische Agentien. Eine Übersicht. Die Kulturpflanze X, 212-292.

RIEGER, R. und A. MICHAELIS, 1963: On the time period, during which chemically induced chromatid breaks are available for interaction. Exp. Cell Res. 31, 202-205.

RIEGER, R. und A. MICHAELIS, 1964: On the distribution amongst cells of chemically induced chromatid aberrations in root tip meristems of Vicia faba. Mut. Res. 1, 109-112.

ROBBINS, J.H., 1964: Tissue culture studies of the human lymphocyte. Science 146, 1648-1654.

RÖHRBORN, G., 1958: Untersuchungen zur Frage der genetischen Wirksamkeit von Myleran an Drosophila melanogaster. Z. Vererbungs. 90, 116-131.

RÖHRBORN, G., 1965: Über mögliche mutagene Nebenwirkungen von Arzneimitteln beim Menschen. Humangenetik 1, 205-231.

ROSS, W.C.J., 1962: Biological alkylating agents. Butterworths, London.

ROTHFELS, K.H., and L. Siminovitch, 1957: An air-drying technique for flattening chromosomes in mammalian cells grown in vitro. Stain Technol. 33, 73-77.

SANDBERG, A.A., T. ISHIHARA, T. MIWA, and T.S. HAUSCHKA, 1961: The in vivo chromosome constitution of marrow from 34 human leukemias and 60 nonleukemic controls. Cancer Res. 21, 678-689.

SANDBERG, A.A., G.F. KOEPF, L.H. CROSSWHITE, and T.S. HAUSCHKA, 1960: The chromosome constitution of human marrow in various developmental and blood disorders. Amer. J. hum. Genet. 12, 231-249.

SASAKI, M., R.E. OTTOMAN, and A. NORMAN, 1963: Radiation-induced chromosome damage in man. Radiology 81, 652-66.

SAX, K., 1940: An analysis of X-ray induced chromosomal aberrations in Tradescantia. Genetics 25, 41-68.

SAX, K., and K. MATHER, 1939: An X-ray analysis of progressive chromosome splitting. J. Genet. 37, 483-490.

SCHMICKEL, R., A. BLOOM, and C. CISAR, 1964: Chromosome abnormalities produced with diagnostic X-ray irradiation. Radiat. Res. 22, 232.

SCHWARZACHER, H.G., and W. SCHNEDL, 1965: Endoreduplication in human fibroblast cultures. Cytogenetics 4, 1-18.

SHARMA, A.K., and S. SEN, 1954: Study of the effect of water on nuclear constituents. Genetica Iberica 6, 19-32.

SHARMA, A.K., and A. SHARMA, 1960: Spontaneous and chemically induced chromosome breaks. Int. Rev. Cytol. 10, 101-136.

SHAW, M.W., and M.M. COHEN, 1965: Chromosome exchanges in human leukocytes induced by mitomycin C. Genetics 51, 181-190.

SMITH, K.D., E. STEINBERGER, A. STEINBERGER, and W.H. PERLOFF, 1965: A familial centric chromosome fragment. Cytogenetics 4, 219-226.

STEBBINS, G.L., 1950: Variation and evolution in plants. Columbia University Press, New York.

STEWART, J.S.S., and A.R. SANDERSON, 1961: Chromosomal aberration after diagnostic X-irradiation. Lancet 1961 I, 978-979.

SWANSON, C.P., 1942: The effects of ultraviolet and X-ray treatment on the pollen tube chromosomes of Tradescantia. Genetics 27, 491-503.

SZEMERE, G., G. KISZELY, A. BARDOCZY, and F. SZONTAGH, 1966: Study of the chromosomes of artificially aborted fetuses. The Human Chromosome Newsletter 18, 24.

SZULMAN, A.E., 1965: Chromosomal aberrations in spontaneous human abortions. New Engl. J. Med. 272, 811-818.

THERKELSEN, A.J., 1964: Enlarged short arm of a small acrocentric chromosome in grandfather, mother and child, the latter with Down's syndrome. Cytogenetics 3, 441-451.

THIEDE, H.A., and S.B. SALM, 1964: Chromosome studies of human spontaneous abortions. Amer. J. Obstet. Gynec. 90, 205-215.

THODAY, J.M., 1952: Sister-union isolocus breaks in irradiated Vicia faba. The target theory and physiological variation. Heredity 6, Suppl., 299-309.

TJIO, J.H., and A. LEVAN, 1956: The chromosome number of man. Hereditas 42, 1-6.

TJIO, J.H., and T.T. PUCK, 1958: Genetics of somatic mammalian cells II. Chromosomal constitution of cells in tissue culture. J. exp. Med. 108, 259-268.

TOUGH, I.M., K.E. BUCKTON, A.G. BAIKIE, and W.M. COURT BROWN, 1960: X-ray induced chromosome damage in man. Lancet 1960 II, 849-851.

TRUJILLO, J.M., and S. OHNO, 1963: Chromosomal alteration of erythropoetic cells in chronic myeloid leukemia. Acta haemat. 29, 311-316.

TURPIN, R., et J. LEJEUNE, 1965: Les chromosomes humaines. Gautier-Villars, Paris.

VAN WIJK, J.A.M., G.A.J. [illegible], and [illegible] STOLTE, 1962: Anomalies in the Y chromosome. Lancet 1962, I, 218.

VISFELDT, J., 1964: Radiation-induced chromosome aberrations. Persisting aberrations in long term cultures from human skin irradiated in vivo. Acta radiol. 2, 95-108.

WAHONING, R., and T.J. ARNASON, 1959: Chromosome breakage induced in Vicia faba root tips by 2, 4, 6-tri (ethyleneimino)-1. 3, 5-triazine. Canad. J. Bot. 37, 403-411.

WENNSTRÖM, J., and A. DE LA CHAPELLE, 1963: Elongation as the possible mechanism of origin of the large human Y chromosomes. An autoradiographic study. Hereditas 50, 345-350.

WHEELER, G.P., 1962: Studies related to the mechanisms of action of cytotoxic alkylating agents: A review. Cancer Res. 22, 651-688.

WHITE, M.J.D., 1954: Animal cytology and evolution. Second edition. Cambridge, at the University Press.

WOLF, B.E., 1957: Temperaturabhängige Allozyklie des polytänen X - Chromosoms in den Kernen der Somazellen von Phryne cincta. Chromosoma 8, 396-435.

WOLF, B.E., 1963: Kontrolle des crossing over vom temperatur bedingten Allozykliegrad und vom α- Heterochromatin des X - Chromosoms bei Phryne cincta. Chromosoma 13, 646-701.

WOLF, U., H. BAITSCH, W. KUNZER und H. REINWEIN, 1964: Familiäres Auftreten eines anomalen D - Chromosoms. Cytogenetics 3, 112-123.

WOLFF, S., 1959: Interpretation of induced chromosome breakage and rejoining. Radiat. Res., Suppl. 1, 453-462.

WOLFF, S., and H.E. LUIPPOLD, 1956: The production of two different types of chromosomal breaks by ionizing radiations. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 42, 510-514.

YOSHIDA, M.C., and MAKINO, S, 1963: A chromosome study of non-treated and an irradiated human in vitro cell line. Jap. J. hum. Genet. 5, 39-45.

- Tab. 1 -

Versuchsperson H.J.H.

CHINON I, Einwirkungszeit 4 1/2 Stunden.

(CHINON I - Konzentrationen in γ pro ml, KO_1 = Kontrolle ohne Zusatz, KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,1 ml Leitungswasser 4 1/2 Stunden vor Versuchsende).

Versuchs-serie	CHINON I, Kontrollen	N	AL %	AL pro Platte	B' %	B' pro Platte
21. 3. 1964	KO_1	305	12,13 ±1,87	0,1508 ±0,0306	4,59 ±1,20	0,0557 ±0,0161
	KO_2	320	28,75 ±2,53	0,5969 ±0,0411	10,00 ±1,68	0,1344 ±0,0271
	0,05	320	63,44 ±2,69	1,0470 ±0,0678	5,31 ±1,25	0,0563 ±0,0136
	0,1	320	72,50 ±2,50	2,1630 ±0,1344	17,81 ±2,14	0,2188 ±0,0284
4. 3. 1964	0,0125	319	22,26 ±2,33	0,3197 ±0,0394	7,52 ±1,48	0,0784 ±0,0158
	0,025	319	43,89 ±2,78	0,6050 ±0,0546	8,15 ±1,53	0,0972 ±0,0198

- Tab. 1 - Fortsetzung

Versuchsserie	CHINON I Kontrollen	N	B" %	B" pro Platte	RB' %	RB' pro Platte	beteiligte Chromos. pro Platte
21. 3. 1964	KO_1	305	---	---	---	---	---
	KO_2	320	1,56	0,0156 ±0,0156	---	---	---
	0,05	320	0,63	0,0063 ±0,0044	---	---	---
	0,1	320	3,13 ±0,97	0,0313 ±0,0101	0,31	0,0031	0,0062
4. 3. 1964	0,0125	319	---	---	---	---	---
	0,025	319	---	---	---	---	---

- Tab. 2 -

Vergleich einzelner Kurvenpunkte untereinander. Versuchsperson H.J.H., CHINON I, Einwirkungszeit 4 1/2 Stunden.

		KO_1 KO_2 P	KO_2 0,0125 P	0,0125 0,025 P	0,025 0,05 P	0,05 0,1 P
AL	%	$<10^{-6}$	0,06	10^{-8}	$<10^{-6}$	0,014
	pro Platte	<0,0002	0,17	<0,0002	<0,0002	<0,0002
B'	%	0,009	0,8	0,76	0,16	10^{-6}
	pro Platte	0,014	0,075	0,94	0,24	<0,0002
B"	%	---	---	---	---	---
	pro Platte	---	---	---	---	0,018

- Tab. 3 -

Versuchsperson G.B.

CHINON I, Einwirkungszeit 4 1/2 Stunden.

(CHINON I - Konzentrationen in γ pro ml, KO_1 = Kontrolle ohne Zusatz, KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,1 ml Leitungswasser 4 1/2 Stunden vor Versuchsende).

Versuchs-serie	CHINON I, Kontrollen	N	AL %	AL pro Platte	B' %	B' pro Platte
7. 4. 1964	0,2	310	61,94 ±2,76	1,3366 ±0,1038	9,00	0,1036 ±0,0196
	0,05	312	34,29 ±2,69	0,4630 ±0,0441	5,13 ±1,25	0,0513 ±0,0125
	0,025	319	29,47 ±2,55	0,3668 ±0,0385	3,45 ±1,02	0,0345 ±0,0102
	KO_2	253	25,30 ±2,73	0,3056 ±0,0368	5,14 ±1,39	0,0553 ±0,0154
17. 4. 1964	KO_1	309	11,65 ±1,83	0,1553 ±0,0315	5,83 ±1,33	0,0777 ±0,0238

- Tab. 3 - Fortsetzung

Versuchsserie	CHINON I, Kontrollen	N	B" %	B" pro Platte	RB' %	RB' pro Platte	beteiligte Chromos. pro Platte
7. 4. 1964	0,2	310	4,48	0,0518 ±0,0142	---	---	---
	0,05	312	1,61	0,0160 ±0,0090	---	---	---
	0,025	319	0,94	0,0094 ±0,0054	---	---	---
	KO_2	253	2,38	0,0356 ±0,0162	0,8	0,0079	0,0158
17. 4. 1964	KO_1	309	1,92	0,0194 ±0,0079	---	---	---

Vergleich einzelner Kurvenpunkte untereinander. Versuchsperson G.B., CHINON I, Einwirkungszeit 4 1/2 Stunden.

		KO_1 KO_2 P	KO_2 0,025 P	0,025 0,05 P	0,05 0,2 P
AL	%	<0,0002	0,26	0,20	$<10^{-10}$
	pro Platte	0,0020	0,25	0,10	<0,0002
B'	%	0,17	0,32	0,31	0,055
	pro Platte	0,45	0,26	0,30	0,024
B"	%	0,72	---	---	0,035
	pro Platte	0,34	0,12	0,53	0,03

- Tab. 5 -

Versuchsperson B.K. CHINON I, Einwirkungszeit 4 1/2 Stunden.

(CHINON I - Konzentration in γ pro ml, KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,1 ml Leitungswasser 4 1/2 Stunden vor Versuchsende).

Versuchs-serie	CHINON I, Kontrolle	N	AL %	AL pro Platte	B' %	B' pro Platte	B" %	B" pro Platte
7. 4. 1964	KO_2	606	1,33	0,0165 ±0,0066	0,17	0,0017 ±0,0016	---	---
	0,05	304	47,70 ±2,86	0,9203 ±0,0796	16,45 ±2,13	0,1987 ±0,0297	2,97	0,0296 ±0,0097
2. 3. 1964	0,025	318	28,62 ±2,53	0,3773 ±0,0421	5,66 ±1,30	0,0597 ±0,0140	1,88	0,0189 ±0,0076

- Tab. 6 -

Vergleich einzelner Kurvenpunkte untereinander. Versuchsperson B.K., CHINON I, Einwirkungszeit 4 1/2 Stunden.

		KO_2 0,025	0,025 0,05
		P	P
AL	%	$<10^{-10}$	10^{-6}
	pro Platte	<0,0002	<0,0002
B'	%	---	10^{-5}
	pro Platte	<0,0002	<0,0002
B"	%	---	0,36
	pro Platte	0,0006	0,38

- Tab. 7 -

Streuungszerlegung: Achromatische Läsionen nach 4 1/2 stündiger Einwirkungszeit von CHINON I. Vergleich der beiden Kontrollen KO_1 und KO_2 der Versuchspersonen G.B. und H.J.H. (AL/Platte)

Streuung	Freiheitsgrade	F - Werte	P - Werte
Zwischen KO_1 und KO_2	1	32,024	$<0,001$
Zwischen den Versuchspersonen (G.B., H.J.H.)	1	1,358	$>0,05$

Streuungszerlegung: Achromatische Läsionen nach 4 1/2 stündiger Einwirkungszeit von CHINON I. Vergleich der Werte für KO_1, KO_2, 0,025γ und 0,05γ der beiden Versuchspersonen G.B. und H.J.H. (AL/Platte)

Streuung	Freiheitsgrade	F - Werte	P - Werte
Zwischen den Dosen (KO_1, KO_2, 0,025γ, 0,05γ)	3	63,552	<0,001
Zwischen den Versuchspersonen (G.B., H.J.H.)	1	52,309	<0,001

- Tab. 9 -

Streuungszerlegung: Achromatische Läsionen nach 4 1/2 stündiger Einwirkungszeit von CHINON I. Vergleich der Werte für KO_2, 0,025γ und 0,05γ der drei Versuchspersonen G.B., H.J.H. und B.K. (AL/Platte)

Streuung	Freiheitsgrade	F - Werte	P - Werte
Zwischen den Dosen (KO_2, 0,025γ und 0,05γ)	2	137,273	<0,001
Zwischen den Versuchspersonen (G.B., B.K. und H.J.H.)	2	41,649	<0,001

Versuchsperson H.J.H.

CHINON I, Einwirkungszeit 24 Stunden.

(CHINON I - Konzentrationen in γ pro ml, KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,01 ml Leitungswasser 24 Stunden vor Versuchsende).

Versuchs-serie	CHINON I, Kontrollen	N	AL %	AL pro Platte	B' %	B' pro Platte
22. 7. 1964	KO_2	318	17,30 ±2,12	0,2233 ±0,0304	14,78 ±1,99	0,1635 ±0,0243
6.10. 1964	KO_2	400	11,25 ±1,85	0,1275 ±0,0191	5,50 ±1,14	0,0575 ±0,0122
	0,02	400	24,75 ±2,16	0,3525 ±0,0401	33,00 ±2,35	0,5700 ±0,0622
14.11. 1964	0,01	498	19,08 ±1,76	0,2086 ±0,0240	18,47 ±1,74	0,2128 ±0,0214
	0,03	754	24,27 ±1,56	0,3010 ±0,0220	30,10 ±1,67	0,4256 ±0,0287
25.11. 1964	0,04	373	23,32 ±2,19	0,3137 ±0,0352	45,31 ±2,58	0,8472 ±0,0686
22. 7. 1964 + 6.10. 1964	KO_2	718	13,93 ±1,29	0,1699 ±0,0172	keine Übereinstimmung	

- Tab. 10 - Fortsetzung

Versuchsserie	CHINON I, Kontrollen	N	B' %	B' pro Platte	RB' %	RB' pro Platte	beteiligte Chromos. pro Platte
22. 7. 1964	KO_2	318	4,09 ±1,11	0,0472 ±0,0135	1,26	0,0252	0,0251
6.10. 1964	KO_2	400	2,00	0,0225 ±0,0082	---	---	---
	0,02	400	7,50 ±1,32	0,0950 ±0,0146	6,00 ±1,19	0,0700 ±0,0146	0,1200 ±0,0238
14.11. 1964	0,01	498	3,61 ±0,84	0,0361 ±0,0084	1,00	0,0100 ±0,0045	0,0201 ±0,0090
	0,03	754	8,22 ±1,00	0,0955 ±0,0125	9,81 ±1,08	0,1207 ±0,0149	0,1963 ±0,0217
25.11. 1964	0,04	373	11,53 ±1,65	0,1394 ±0,0213	19,04 ±2,03	0,3324 ±0,0427	0,7373 ±0,0612
22. 7. 1964 + 6.10. 1964	KO_2	718	2,92 ±0,63	0,0334 ±0,0075	0,56	0,0111 ±0,0056	0,0111 ±0,0056

- Tab. 11 -

Vergleich einzelner Kurvenpunkte untereinander. Versuchsperson H.J.H., CHINON I, Einwirkungszeit 24 Stunden.

		KO_2 22.7.	KO_2 6.10.	KO_2 22.7. + KO_2 6.10.	0,01	KO_2 22.7.	0,01	KO_2 6.10.	0,01	0,01	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,01	0,03
		P		P		P		P		P		P		P		P	
AL	%	0,03		0,017		0,52		0,0014		0,04		0,85		0,73		---	
	pro Platte	0,008		---		0,67		0,01		0,002		0,26		0,75		0,0035	
B'	%	0,00002		---		0,17		10^{-8}		5×10^{-7}		0,31		5×10^{-7}		---	
	pro Platte	<0,0002		---		0,15		<0,0002		<0,0002		0,035		<0,0002		---	
B"	%	0,13		0,83		---		---		0,01		0,66		0,07		---	
	pro Platte	0,14		0,81		---		---		0,0005		0,98		0,075		---	

			P
B"	%	(KO_2 22.7. + KO_2 6.10.)	0,04
			10^{-8}

Vergleich einzelner Kurvenpunkte untereinander. Versuchsperson H.J.H., CHINON I, Einwirkungszeit 24 Stunden.

		KO_2 22.7. + KO_2 6.10.	0,01	0,01	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04
		P		P		P		P	
RB' Fig. pro Platte	%	---		$<10^{-4}$		0,025		$<10^{-4}$	
	pro Platte	0,97		<0,0002		0,014		<0,0002	
An RB' beteiligte Chromosomen pro Platte		0,986		<0,0002		0,018		<0,0002	

Versuchsperson E.S.

CHINON I, Einwirkungszeit 24 Stunden.

(CHINON I - Konzentration in γ pro ml, KO_1 = Kontrolle ohne Zusatz, KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,01 ml Leitungswasser 24 Stunden vor Versuchsende).

Versuchs-serie	CHINON I, Kontrollen	N	AL %	AL pro Platte	B' %	B' pro Platte
13.10. 1964	0,02	319	24,45 ±2,41	0,3260 ±0,0382	13,48 ±1,91	0,1724 ±0,0334
	0,03	319	29,15 ±2,54	0,3699 ±0,0375	20,38 ±2,26	0,2727 ±0,0357
26.10. 1964	0,01	319	18,81 ±2,19	0,2288 ±0,0311	7,21 ±1,45	0,0752 ±0,0154
	KO_2	319	14,11 ±1,95	0,1567 ±0,0227	2,19	0,0219 ±0,0082
	KO_1	319	14,11 ±1,95	0,1473 ±0,0208	4,70 ±1,18	0,0502 ±0,0130
	KO_1 + KO_2	638	14,11 ±1,38	0,1520 ±0,0154	3,45 ±0,72	0,0360 ±0,0049

- Tab. 13 - Fortsetzung

Versuchsserie	CHINON I, Kontrollen	N	B" %	B" pro Platte	RB' %	RB' pro Platte	beteiligte Chromos. pro Platte
13.10. 1964	0,02	319	7,21 ±1,45	0,0784 ±0,0163	0,31	0,0031	0,0063
	0,03	319	7,84 ±1,50	0,0846 ±0,0168	3,76 ±1,07	0,0470 ±0,0141	0,0752 ±0,0213
26.10. 1964	0,01	319	4,70 ±1,16	0,0470 ±0,0119	---	---	---
	KO_2	319	0,94	0,0125 ±0,0077	---	---	---
	KO_1	319	1,25	0,0125 ±0,0063	---	---	---
	$KO_1 + KO_2$	638	1,10	0,0125 ±0,0049	---	---	---

Vergleich einzelner Kurvenpunkte untereinander. Versuchsperson E.S., CHINON I, Einwirkungszeit 24 Stunden.

	KO_1 KO_2 P	KO_1+KO_2 0,01 P	0,01 0,02 P	0,02 0,03 P	KO_1+KO_2 0,02 P	KO_1+KO_2 0,03 P	0,01 0,03 P
%	1,00	0,06	0,08	0,16	0,0008	---	0,0023
pro Platte	0,76	0,026	0,05	0,42	<0,0002	---	0,004
%	0,08	0,01	0,0095	0,02	10^{-8}	---	$\sim 10^{-6}$
pro Platte	0,065	0,023	0,008	0,04	<0,0002	---	<0,0002
%	---	0,0004	0,18	0,76	---	$<10^{-7}$	---
pro Platte	1,00	0,008	0,12	0,80	---	<0,0002	0,065

- Tab. 15 -

Streuungszerlegung: Achromatische Läsionen nach 24 stündiger Einwirkungszeit von CHINON I. Vergleich der Werte für KO_2 (22. 7. + 6. 10. H.J.H.), $KO_1 + KO_2$ (E.S.), 0,01γ, 0,02γ und 0,03γ der beiden Versuchspersonen H.J.H. und E.S. (AL/Platte).

Streuung	Freiheitsgrade	F - Werte	P - Werte
Zwischen den Dosen (KO, 0,01γ, 0,02γ und 0,03γ)	3	23,978	$\ll 0{,}001$
Zwischen den Personen (H.J.H. und E.S.)	1	---	$\gg 0{,}05$

Streuungszerlegung: Isochromatidbrüche nach 24 stündiger Einwirkungszeit von CHINON I. Vergleich der Werte für KO_2(22. 7. + 6. 10. H.J.H.), KO_1 + KO_2 (E.S.), 0,01γ ,0,02γ und 0,03γ der beiden Versuchspersonen H.J.H. und E.S. (B"/Platte).

Streuung	Freiheitsgrade	F - Werte	P - Werte
Zwischen den Dosen (KO, 0,01γ , 0,02γ und 0,03γ)	3	17,501	$\ll$0,001
Zwischen den Personen (H.J.H. und E.S.)	1	1,666	$>$0,05

- Tab. 17 -

Streuungszerlegung: Chromatidbrüche nach 24 stündiger Einwirkungszeit von CHINON I. Vergleich der Werte für KO_2 (6. 10. H.J.H.), $KO_1 + KO_2$ (E.S.), 0,01γ , 0,02γ und 0,03γ der beiden Versuchspersonen [illegible] d E.S. (B'/Platte).

Streuung	Freiheitsgrade	F - Werte	P - Werte
Zwischen den Dosen (KO, 0,01γ , 0,02γ und 0,03γ)	3	60,496	$\ll 0{,}001$
Zwischen den Personen (H.J.H. und E.S.)	1	56,836	$\ll 0{,}001$

- Tab. 18 -

Prozentuale Abweichungen der B' - Anzahlen pro Platte von der theoretisch erwarteten POISSON - Verteilung. Vgl. Abb.38.

CHINON = CHINON I - Konzentration in 10^{-6} Gramm pro ml Kulturflüssigkeit. T = Einwirkungsdauer des CHINON I in Stunden.

Pers.	CHINON	T	N	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	$\bar{X}$	B'
H.J.H.	0,01	24	498	+ 0,69	- 1,34	+ 0,58	+ 0,07									0,2128	106
	0,02	24	400	+10,45	-10,48	- 2,69	+ 0,51	+ 0,75	+0,47	+0,25	>6 = +0,74					0,5700	228
	0,02	24	121	+23,66	-17,06	-10,72	- 5,88	- 3,06	+4,15	+0,41	+1,56	>7 = +0,81				1,5620	189
	0,0203	24	754	+15,09	- 8,24	- 8,59	- 3,42	+ 0,43	+1,57	+0,85	+1,02	+0,39	+0,13	>9 = +1,76		1,3462	1015
	0,03	24	754	+ 4,56	- 5,93	- 0,62	+ 1,28	+ 0,31	+0,25	+0,13						0,4257	321
	0,04	24	373	+11,28	-10,58	- 4,12	- 1,12	+ 0,42	+1,73	+1,32	+0,27	>7 = +0,27				0,8472	316
	0,02	32	400	+19,78	- 9,31	-10,50	- 5,04	+ 0,10	+0,03	+0,69	+0,94	+1,74	+0,25	>9 = +1,75		1,4600	584
E.S.	0,01	24	319	+ 0,06	- 0,07	+ 0,05	- 0,03									0,0752	48
	0,02	24	319	+ 2,35	- 2,60	- 0,31	+ 0,24	>3 = +0,31								0,1724	55
	0,03	24	319	+ 3,49	- 4,77	- 0,32	+ 1,31	-0,02	+0,31							0,2727	87
B.K.	0,02	24	400	+27,38	- 9,31	- 7,04	- 5,03	-0,53	+0,80	+0,79	+0,21	+1,00	>8 = +1,75			1,3425	537
	0,02	32	400	+ 8,90	- 7,01	- 4,29	- 0,66	+1,21	+0,62	-0,02	+0,50	>7 =+0,75				0,8075	323
G.B.	0,02	32	400	+19,54	- 0,11	-10,93	-11,51	-4,83	-1,68	+1,17	+2,77	+3,12	+0,42	+0,50	+0,50	>11 = +1,00	2,1450	858

- Tab. 19 -

Prozentuale Abweichungen der B' - Anzahlen pro Platte von der theoretischen POISSON - Verteilung (D%) in Relation zur Mutationsrate ($\bar{x}$). Vgl. Tab. 18. Die Werte in () wurden nicht gerechnet.

Pers.	CHINON I	T	D%/$\sqrt{x}$ der 0-Abweicher	D%/$\sqrt{x}$ der 1-Abweicher	D%/$\sqrt{x}$ der 2-Abweicher	D%/$\sqrt{x}$ aller Minus-Abweicher
H.J.H.	0,01	24	(+3,24)	- 6,30	(+2,73)	(6,30)
	0,02	24	+18,33	-18,39	-4,72	23,10
	0,02	24	+15,55	-10,92	-6,86	21,55
	0,0203	24	+11,21	- 6,12	-6,38	15,04
	0,03	24	+10,71	-13,93	-1,46	15,39
	0,04	24	+13,95	-12,49	-4,86	18,67
	0,02	32	+13,55	- 6,38	-7,19	17,02
E.S.	0,01	24	(+0,80)	(-0,93)	(-0,40)	(1,33)
	0,02	24	+13,63	-15,08	-1,80	16,88
	0,03	24	+12,80	-17,49	-1,17	18,74
B.K.	0,02	24	+20,39	- 6,93	-5,24	16,32
	0,02	32	+11,02	- 8,68	-5,31	14,84
G.B.	0,02	32	+ 9,10	(-0,05)	-5,10	13,55
			$\bar{y}_0$= +13,62 ± 1,01	$\bar{y}_1$= -11,15 ± 1,39	$\bar{y}_2$= -4,55 ± 0,64	$\bar{y}_S$= 17,37 ± 0,88 ×

×Dieser Wert kann sowohl negativ als auch positiv sein, denn die Summe der Minus-Abweicher ist gleich der Summe der Plus-Abweicher.

Prozentuale Abweichung der RB' - Anzahlen pro Platte von der theoretisch erwarteten POISSON - Verteilung. CHINON I - Konzentration in 10^{-6} Gramm pro ml Kulturflüssigkeit. T = Einwirkungsdauer des CHINON I in Stunden. Vgl. Abb. 39.

Person	CHINON I	T	N	RB'	0	1	2	3	4	5	6	$\overline{X}$
H.J.H.	0,02	24	121	41	+6,42	-10,09	+1,69	+1,19	+0,79			0,3388
	0,0203	24	754	225	+4,04	- 6,73	+1,86	+0,46	+0,24	+0,12		0,2984
	0,03	24	754	91	+1,55	- 2,79	+1,07	-0,03	0,00	+0,13		0,1207
	0,04	24	373	124	+9,25	-13,65	+1,67	+1,44	+0,76	+0,27	+0,27	0,3324
	0,02	32	400	115	+5,24	- 7,56	+0,15	+1,70	+0,23	+0,25		0,2875
B.K.	0,02	24	400	82	+4,03	- 6,20	+1,04	+0,88	0,00	+0,00	+0,25	0,2050
	0,02	32	400	40	+2,01	- 3,55	+1,05	+0,50				0,1000
G.B.	0,02	32	400	78	+0,97	- 1,55	+0,18	+0,40				0,1950

Anzahl der achromatischen Läsionen in Relation zur relativen Länge der Chromosomen (relat. Länge nach DENVER - REPORT 1960). Die Erwartungswerte wurden entsprechend dem Anteil männlicher und weiblicher Platten am Gesamtmaterial berechnet.

N = 144. P insgesamt = 0,0013.

Einwirkungszeit des CHINON I 24 und 32 Stunden (Homogenitätstest P = 0,96). Vgl. Abb. 40

Chromosom	Anzahl der Läsionen empirisch	Anzahl der Läsionen theoretisch	P
1	22	12,5	0,005
2	7	11,8	0,14
3	11	9,9	0,72
4	13	9,1	0,18
5	5	8,5	0,21
6	14	8,1	0,032
X	7	5,3	0,045
7	8	7,3	0,79
8,9	6	13,4	0,035
10	11	6,5	0,07
11,12	7	12,5	0,1
13	8	4,9	0,16
14,15	12	9,7	0,44
16,17	6	8,7	0,34
18-Y	7	15,9	0,018

- Tab. 22 -

Anzahl der achromatischen Läsionen in Relation zur relativen Länge der Chromosomengruppen (relat. Länge nach DENVER - REPORT 1960). Die Erwartungswerte wurden entsprechend dem Anteil männlicher und weiblicher Platten am Gesamtmaterial berechnet.

N = 144, P insgesamt 0,11

Einwirkungszeit des CHINON I 24 und 32 Stunden

(Homogenitätstest P = 0,96).

Vgl. Abb. 40.

Chromosomengruppe	Anzahl der Läsionen		P
	empirisch	theoretisch	
1 - 3	40	34,1	0,24
4 - 5	18	17,5	0,90
6 - 12, X	53	53,1	0,985
13 - 15	20	14,6	0,13
16 - 18	8	12,5	0,18
19 - 22, Y	5	12,2	0,03

- Tab. 23 -

Chromatidbrüche in Relation zur relativen Länge (relat. Länge nach DENVER - REPORT 1960). Die Erwartungswerte wurden entsprechend dem Anteil männlicher und weiblicher Platten am Gesamtmaterial berechnet. N = 449, P insgesamt = 0,19. Einwirkungszeit des CHINON I 24 und 32 Stunden (Homogenitätstest P = 0,984).
Vgl. Abb. 41

Chromosom	Anzahl der Chromatidbrüche		P
	empirisch	theoretisch	
1	38	39,1	0,86
2	41	36,6	0,46
3	24	30,7	0,21
4	24	28,4	0,35
5	20	26,5	0,20
6	24	25,2	0,80
X	13	16,5	0,38
7	21	22,8	0,70
8	29	21,2	0,08
9	24	20,7	0,45
10	27	20,2	0,12
11	31	19,7	0,009
12	23	19,3	0,39
13	19	15,3	0,34
14	14	15,4	0,72
15	7	14,7	0,04
16	11	13,7	0,46
17	11	13,4	0,51
18	17	11,7	0,12
19,20	12	20,4	0,06
21	9	7,6	0,62
22, Y	10	10,8	0,80

Vergleich des empirischen Verhältnisses der achromatischen Läsionen in den langen Armen (LA) und in den kurzen Armen (KA) der menschlichen Chromosomen mit dem Armverhältnis (theoretische Werte nach DENVER - REPORT 1960).
Einwirkungsdauer des CHINON I 4 1/2 Stunden.
Bei den Einzelvergleichen wurden nur solche Chromosomen bzw. Chromosomengruppen erfaßt, die eine genügende Anzahl von Einzelereignissen aufwiesen.

Chromosom		Armverhältnis empirisch LA	KA	Armverhältnis theoretisch LA	KA	P
1	N	55 :	22			
	Verh.	2,5 :	1	1,1 :	1	0,0008
2	N	40 :	10			
	Verh.	4 :	1	1,55 :	1	0,005
3	N	10 :	9			
	Verh.	1,1 :	1	1,2 :	1	0,64
Gruppe 4 - 5	N	35 :	1			
	Verh.	35 :	1	2,7 :	1	0,001
Gruppe 6-12,X	N	57 :	18			
	Verh.	3,17:	1	1,99 :	1	0,08
alle	N	236 :	59			
	Verh.	4 :	1	2,72 :	1	0,0075

Verteilung der achromatischen Läsionen auf dem langen Arm von Chromosom Nr. 1.

Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung.

Einwirkungsdauer des CHINON I 4 1/2 Stunden.
Vgl. Abb. 42.

Region	Anzahl achromatische Läsionen	
	empirisch	theoretisch
0,0-0,1	2	1,94
0,1-0,2	7	6,49
0,2-0,3	10	10,86
0,3-0,4	11	12,11
0,4-0,5	10	10,12
0,5-0,6	9	6,77
0,6-0,7	4	3,78
0,7-0,8	1	1,81
0,8-0,9	1	0,75
0,9-1,0	0	0,28
	55,0	54,91

$\bar{x} = 3,3454$ $P = 0,985$

Verteilung der achromatischen Läsionen auf dem langen Arm von Chromosom Nr. 2.

Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung.

Einwirkungsdauer des CHINON I 4 1/2 Stunden.
Vgl. Abb. 43

Region	Anzahl achromatische Läsionen	
	empirisch	theoretisch
0,0-0,1	2	1,32
0,1-0,2	3	4,50
0,2-0,3	10	7,68
0,3-0,4	8	8,74
0,4-0,5	6	7,45
0,5-0,6	4,5	5,09
0,6-0,7	4,5	2,89
0,7-0,8	0	1,41
0,8-0,9	2	0,60
0,9-1,0	0	0,23
	40,0	39,91

$\bar{x} = 3,4125$ $P = 0,87$

Verteilung der achromatischen Läsionen auf den langen Armen der Chromosomen der Gruppe 1 - 3.
Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung.
Einwirkungsdauer des CHINON I 4 1/2 Stunden.

Region	Anzahl achromatische Läsionen	
	empirisch	theoretisch
0,0-0,1	5	3,14
0,1-0,2	10	11,65
0,2-0,3	22	19,91
0,3-0,4	20	22,69
0,4-0,5	16,5	19,39
0,5-0,6	15,5	13,25
0,6-0,7	10	7,55
0,7-0,8	2	3,69
0,8-0,9	3	1,58
0,9-1,0	0	0,60
	104,0	103,72

$\bar{x} = 3,4183$ $P = 0,86$

Verteilung der achromatischen Läsionen auf den langen Armen der Chromosomen der Gruppe 4 - 5.
Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung.
Einwirkungsdauer des CHINON I 4 1/2 Stunden.

Region	Anzahl achromatische Läsionen	
	empirisch	theoretisch
0,0-0,1	1	1,21
0,1-0,2	6	4,14
0,2-0,3	5	7,08
0,3-0,4	8	8,04
0,4-0,5	4,5	6,89
0,5-0,6	7,5	4,71
0,6-0,7	4,0	2,67
0,7-0,8	1	1,31
0,8-0,9	0	0,56
0,9-1,0	0	0,21
	37,0	36,82

$\bar{x} = 3,4189$ $P = 0,88$

Verteilung der achromatischen Läsionen auf den langen Armen der Chromosomen der Gruppe 6 - 12, X.

Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung.

Einwirkungsdauer des CHINON I 4 1/2 Stunden.

Region	Anzahl achromatische Läsionen	
	empirisch	theoretisch
0,0-0,1	2	1,83
0,1-0,2	2	6,29
0,2-0,3	17	10,82
0,3-0,4	8	12,40
0,4-0,5	12,5	10,66
0,5-0,6	9	7,33
0,6-0,7	4,5	4,20
0,7-0,8	2	2,06
0,8-0,9	0	0,89
0,9-1,0	0	0,34
	57,0	56,82

$\bar{x} = 3,4386$ $P = 0,16$

Verteilung der achromatischen Läsionen auf den langen Armen der Chromosomen der Gruppe 13 - 15.
Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung.
Einwirkungsdauer des CHINON I 4 1/2 Stunden.

Region	Anzahl achromatische Läsionen	
	empirisch	theoretisch
0,0-0,1	0	1,81
0,1-0,2	4	5,01
0,2-0,3	11	6,96
0,3-0,4	7	6,44
0,4-0,5	3,5	4,47
0,5-0,6	1,5	2,48
0,6-0,7	2	1,15
0,7-0,8	0	0,45
0,8-0,9	0	0,16
0,9-1,0	0	0,05
	29,0	28,98

$\bar{x}$ = 2,7759 P = 0,23

Verteilung der achromatischen Läsionen auf allen langen Armen der menschlichen Chromosomen.
Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung.
Einwirkungsdauer des CHINON I 4 1/2 Stunden.
Vgl. Abb. 44.

Region	Anzahl achromatische Läsionen			
	empirisch		theoretisch	
	N	%	N	%
0,0-0,1	8	3,39	8,86	3,76
0,1-0,2	23	9,75	29,08	12,35
0,2-0,3	59	25,00	47,72	20,27
0,3-0,4	45	19,07	52,21	22,17
0,4-0,5	38	16,10	42,84	18,19
0,5-0,6	33,5	14,19	28,12	11,94
0,6-0,7	20,5	8,69	15,38	6,53
0,7-0,8	6	2,54	7,21	3,06
0,8-0,9	3	1,27	2,96	1,26
0,9-1,0	0	0,00	1,08	0,46
	236,0	100,00	235,46	99,99

$\bar{x} = 3,2820$ $P = 0,28$

Verteilung der achromatischen Läsionen auf den kurzen Armen der Chromosomen der Gruppe 1 - 3.
Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung.
Einwirkungsdauer des CHINON I 4 1/2 Stunden.

Region	Anzahl achromatische Läsionen	
	empirisch	theoretisch
0,0-0,1	4	1,06
0,1-0,2	3	3,83
0,2-0,3	4	6,90
0,3-0,4	7	8,28
0,4-0,5	7	7,46
0,5-0,6	6,5	5,37
0,6-0,7	4,5	3,23
0,7-0,8	3	1,66
0,8-0,9	0	0,75
0,9-1,0	0	0,30
	39,0	38,84

$\bar{x} = 3,6026$ P = 0,60

Verteilung der achromatischen Läsionen auf allen kurzen Armen der menschlichen Chromosomen.

Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung.

Einwirkungsdauer des CHINON I 4 1/2 Stunden.

Vgl. Abb. 45.

Region	Anzahl achromatische Läsionen			
	empirisch		theoretisch	
	N	%	N	%
0,0-0,1	4	6,78	1,80	3,06
0,1-0,2	4	6,78	6,27	10,66
0,2-0,3	10	16,95	10,95	18,62
0,3-0,4	12	20,34	12,75	21,68
0,4-0,5	11,5	19,49	11,13	18,93
0,5-0.6	8	13,56	7,77	13,21
0,6-0,7	6,5	11,02	4,52	7,69
0,7-0.8	3	5,08	2,26	3,84
0,8-0,9	0	0,00	0,98	1,67
0,9-1,0	0	0,00	0,38	0,65
	59,0	100,00	58,81	100,01

$\bar{x}$ = 3,4920 P = 0,996

Mittelwerte der Verteilungen der achromatischen Läsionen nach 4 1/2 stündiger Einwirkungszeit von CHINON I ($\bar{x}$) und die P - Werte zu den Vergleichen mit den entsprechenden POISSON - Verteilungen. Es wurden nur die Chromosomengruppen beziehungsweise Einzelchromosomen verglichen, die eine genügende Anzahl von Einzelereignissen aufwiesen.

Chromosomen	Arme	$\bar{x} \cdot 10^{-1}$ ×	Region	P
1	lang	0,33454	0,3-0,4	0,985
2	lang	0,34125	0,3-0,4	0,87
Gruppe 1-3	lang	0,34183	0,3-0,4	0,86
Gruppe 4-5	lang	0,34189	0,3-0,4	0,88
Gruppe 6-12,X	lang	0,34386	0,3-0,4	0,16
Gruppe 13-15	lang	0,27759	0,2-0,3	0,28
alle	lang	0,32820	0,3-0,4	0,28
Gruppe 1-3	kurz	0,36260	0,3-0,4	0,60
alle	kurz	0,34920	0,3-0,4	0,996

× Die Multiplikation von $\bar{x}$ mit 10^{-1} ermöglicht eine direkte Zuordnung der Mittelwerte zu den entsprechenden Regionen auf den Chromosomenarmen.

- Tab. 35 -

Homogenität der Verteilung achromatischer Läsionen nach 4 1/2 stündiger Einwirkungsdauer von CHINON I. Es wurden nur die Chromosomengruppen beziehungsweise Einzelchromosomen verglichen, die eine genügende Anzahl von Einzelereignissen aufwiesen. (LA = Langer Arm, KA = Kurzer Arm, Gr. = Gruppe).

Region	LA Nr. 1		LA Nr. 2		LA Gr. 4 - 5		LA Gr. 6-12,X		LA Gr. 13-15		KA Nr. 1 - 3		Summe
	emp.	theor.	emp.	theor.	emp.	theor.	emp.	theor.	emp.	theor.	emp.	theor.	
0,0-0,1	2)	2,4)	2)	1,7)	1)	1,6)	2)	2,4)	0)	1,2)	4)	1,7)	11
0,1-0,2	7	5,4	3	3,9	6	3,6	2	5,5	4	2,8	3	3,8	25
0,2-0,3	10	12,2	10	8,9	5	8,2	17	12,6	11	6,3	4	8,6	57
0,3-0,4	11	10,5	8	7,6	8	7,1	8	10,9	7	5,5	7	7,4	49
0,4-0,5	10)	9,3)	6)	6,8)	4,5)	6,3)	12,5)	9,6)	3,5)	4,9)	7)	6,6)	43,5
0,5-0,6	9	8,1	4,5	5,9	7,5	5,5	9	8,4	1,5	4,3	6,5	5,8	38
0,6-0,7	4)	5,0)	4,5)	3,7)	4)	3,4)	4,5)	5,2)	2)	2,7)	4,5)	3,6)	23,5
0,7-0,8	1)	1,5)	0)	1,1)	1)	1,0)	2)	1,6)	0)	0,8)	3)	1,1)	7
0,8-0,9	1)	0,6)	2)	0,5)	0)	0,4)	0)	0,7)	0)	0,3)	0)	0,5)	3
0,9-1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	55,0	55,0	40,0	40,1	37,0	37,1	57,0	56,9	29,0	28,8	39,0	39,1	257,0

Die mit) versehenen Werte wurden für den Chi^2 - Test zusammengefaßt. Es liegen also (5 - 1) × (6 - 1) = 20 Freiheitsgrade vor. P = 0,5.

Verteilung der Chromatidbrüche (B') auf allen langen Armen der menschlichen Chromosomen.
Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung nach Meßmethode I.
Einwirkungsdauer des CHINON I 24 und 32 Stunden.
Vgl. Abb. 44 und 46.

Region	Anzahl der Chromatidbrüche			
	empirisch		theoretisch	
	N	%	N	%
0,0-0,1	14	6,25	9,6	4,29
0,1-0,2	28,5	12,72	30,24	13,52
0,2-0,3	49,5	22,10	47,63	21,29
0,3-0,4	47,5	21,21	50,01	22,36
0,4-0,5	32,0	14,29	39,38	17,61
0,5-0,6	19,5	8,71	24,81	11,09
0,6-0,7	23	10,27	13,03	5,83
0,7-0,8	9	4,02	5,86	2,62
0,8-0,9	0	0,00	2,31	1,03
0,9-1,0	1	0,45	0,81	0,36
	224,0	100,02	223,68	100,00

$\bar{x}$ = 3,1500 P = 0,1

Verteilung der Chromatidbrüche auf den langen Armen der menschlichen Chromosomen. Empirische Werte nach Meßmethode I. Vergleich der einzelnen empirischen Werte mit den zugehörigen theoretischen Werten.

Vgl. Tab. 36 und Abb. 46.

Region	Anzahl der Chromatidbrüche		Chi^2	P
	empirisch	theoretisch		
0,0-0,1	14	9,6	2,11	0,14
0,1-0,2	28,5	30,24	0,12	0,73
0,2-0,3	49,5	47,63	0,09	0,76
0,3-0,4	47,5	50,01	0,17	0,68
0,4-0,5	32,0	39,38	1,68	0,20
0,5-0,6	19,5	24,81	1,28	0,26
0,6-0,7	23	13,03	8,10	0,0045
0,7-1,0	10	8,98	0,12	0,73
	224,0	223,68		

Verteilung der Chromatidbrüche (B') auf allen langen Armen der menschlichen Chromosomen.
Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung nach Meßmethode II.
Einwirkungsdauer des CHINON I 24 und 32 Stunden.
Vgl. Abb. 46.

Region	Anzahl der Chromatidbrüche			
	empirisch		theoretisch	
	N	%	N	%
0,0-0,1	7,0	2,6	12,07	4,49
0,1-0,2	51,0	18,96	37,47	13,95
0,2-0,3	51,0	18,96	58,15	21,65
0,3-0,4	55,0	20,45	60,16	22,40
0,4-0,5	47,5	17,66	46,69	17,38
0,5-0,6	32,5	12,08	28,98	10,79
0,6-0,7	18,0	6,69	14,99	5,58
0,7-0,8	6,0	2,23	6,65	2,48
0,8-0,9	1,0	0,37	2,58	0,96
0,9-1,0	0,0	0,0	0,89	0,33
	269,0	100,00	268,63	100,01

$\bar{x} = 3,1040$ $P = 0,17$

Verteilung der Chromatidbrüche auf den langen Armen der menschlichen Chromosomen.

Empirische Werte nach Meßmethode II.

Vergleich der einzelnen empirischen Werte mit den zugehörigen theoretischen Werten.

Vgl. Tab. 38 und Abb. 46.

Region	Anzahl der Chromatidbrüche		Chi^2	P
	empirisch	theoretisch		
0,0-0,1	7,0	12,07	2,14	0,14
0,1-0,2	51,0	37,47	5,68	0,017
0,2-0,3	51,0	58,15	1,12	0,29
0,3-0,4	55,0	60,16	0,57	0,45
0.4-0,5	47,5	46,69	0,01	0,92
0,5-0,6	32,5	28,98	0,48	0,82
0,6-0,7	18,0	14,99	0,64	0,42
0,7-1,0	7,0	10,12	1,00	0,32
	269,0	268,63		

Verteilung der Chromatidbrüche (B') auf allen kurzen Armen der menschlichen Chromosomen.

Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung nach Meßmethode I.

Einwirkungsdauer des CHINON I 24 und 32 Stunden.

Vgl. Abb. 45

Region	Anzahl der Chromatidbrüche			
	empirisch		theoretisch	
	N	%	N	%
0,0-0,1	2,5	3,4	1,7	2,3
0,1-0,2	3,5	4,8	6,4	8,8
0,2-0,3	8,0	11,0	12,0	16,5
0,3-0,4	15,5	21,2	15,1	20,8
0,4-0,5	20,0	27,4	14,2	19,5
0,5-0,6	14,5	19,9	10,6	14,6
0,6-0,7	7,0	9,6	6,7	9,2
0,7-0,8	2,0	2,7	3,6	5,0
0,8-0,9	0,0	0,0	1,7	2,3
0,9-1,0	0,0	0,0	0,7	1,0
	73,0	100,0	72,7	100,0

$\bar{x} = 3,760$ $P = 0,23$

Verteilung der Chromatidbrüche (B') auf allen kurzen Armen der menschlichen Chromosomen.

Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung nach Meßmethode II.

Region	Anzahl der Chromatidbrüche			
	empirisch		theoretisch	
	N	%	N	%
0,0-0,1	0,0	0,0	1,51	1,98
0,1-0,2	1,5	1,95	5,92	7,74
0,2-0,3	8,5	11,04	11,65	15,24
0,3-0,4	21,0	27,27	15,28	19,99
0,4-0,5	23,5	30,52	15,04	19,68
0,5-0,6	11,5	14,94	11,83	15,48
0,6-0,7	7,0	9,09	7,76	0,15
0,7-0,8	4,0	5,19	4,36	5,70
0,8-0,9	0,0	0,0	2,15	2,81
0,9-1,0	0,0	0,0	0,94	1,23
	77,0	100,00	76,44	100,00

$\bar{x} = 3,935$ $P = 0,025$

Vergleich der Verteilungen der achromatischen Läsionen (AL) und der Chromatidbrüche (B') in allen langen (LA) und kurzen (KA) Armen der menschlichen Chromosomen untereinander.

Verteilung der Chromatidbrüche (B') nach zwei unterschiedlichen Meßmethoden:

B'MI = Meßmethode I

B'MII = Meßmethode II

Verglichene Verteilungen	Vergleiche			P
in den langen Armen (LA)	AL	mit	B'MI	0,38
	AL	mit	B'MII	0,12
	B'MI	mit	B'MII	0,08
in den kurzen Armen (KA)	AL	mit	B'MI	0,59
	AL	mit	B'MII	0,11
	B'MI	mit	B'MII	0,70
in langen und kurzen Armen (LA und KA)	AL_{LA}	mit	AL_{KA}	0,82
	$B'MI_{LA}$	mit	$B'MI_{KA}$	0,002
	$B'MII_{LA}$	mit	$B'MII_{KA}$	0,0003
	$(B'MI+AL)_{LA}$	mit	$(B'MI+AL)_{KA}$	0,024
	$(B'MII+AL)_{LA}$	mit	$(B'MII+AL)_{KA}$	0,004

Gemeinsame Verteilung der achromatischen Läsionen und Chromatidbrüche (AL+B') auf den langen Armen der menschlichen Chromosomen (B' nach Meßmethode I).
Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung.
Vgl. Abb. 44.

Region	Anzahl Läsionen+Chromatidbrüche (AL+B')			
	empirisch		theoretisch	
	N	%	N	%
0,0-0,1	22,0	4,78	18,04	3,93
0,1-0,2	51,5	11,20	58,43	12,72
0,2-0,3	108,5	23,59	94,63	20,61
0,3-0,4	92,5	20,11	102,13	22,24
0,4-0,5	70,0	15,22	82,73	18,01
0,5-0,6	53,0	11,52	53,59	11,67
0,6-0,7	43,5	9,46	28,93	6,30
0,7-0,8	15,0	3,26	13,39	2,92
0,8-0,9	3,0	0,65	5,42	1,18
0,9-1,0	1,0	0,22	1,95	0,42
	460,0	100,01	459,24	100,00

$\bar{x} = 3,239$ $P = 0,05$

Gemeinsame Verteilung der achromatischen Läsionen und Chromatidbrüche (AL+B') auf den kurzen Armen der menschlichen Chromosomen (B' nach Meßmethode I).
Vergleich der empirischen Verteilung mit der entsprechenden POISSON - Verteilung.
Vgl. Abb. 45.

Region	Anzahl Läsionen+Chromatidbrüche (AL+B')			
	empirisch		theoretisch	
	N	%	N	%
0,0-0,1	6,5	4,9	3,47	2,60
0,1-0,2	7,5	5,7	12,62	9,60
0,2-0,3	18,0	13,6	22,97	17,50
0,3-0,4	27,5	20,8	27,89	21,20
0,4-0,5	31,5	23,9	25,37	19,30
0,5-0,6	22,5	17,0	18,47	14,00
0,6-0,7	13,5	10,2	11,20	8,50
0,7-0,8	5,0	3,8	5,83	4,40
0,8-0,9	0,0	0,0	2,65	2,00
0,9-1,0	0,0	0,0	1,07	0,80
	132,0	99,9	131,54	99,90

$\bar{x}$ = 3,640 P = 0,11

Beteiligung einzelner Chromosomen an Translokationen (RB')
bezogen auf die relative Länge der Chromosomen nach dem
DENVER - Report (die Daten entstammen den geordneten Platten).
Ohne X und Y. Vgl. Abb. 48.

Chromosom	Beteiligung an Translokationen (RB') empirisch	theoretisch	Chi^2
1	53	51,5	0,04
2	38	48,2	2,16
3	48	40,5	1,39
4	33	37,3	0,50
5	29	34,7	0,94
6	14	33,2	11,10
7	21	30,0	2,70
8	30	27,8	0,17
9	20	27,2	1,91
10	23	26,6	0,49
11	31	26,0	0,96
12	45	25,3	15,34
13	20	20,1	0,0005
14	13	20,3	2,63
15	25	19,2	1,75
16	32	18,1	10,67
17	16	17,6	0,15
18	19	15,4	0,84
19	12	14,2	0,34
20	20	12,8	4,05
21	13	10,0	0,90
22	10	9,3	0,05
	565	565,3	59,08

$P = 10^{-5}$

Beteiligung einzelner Chromosomengruppen an Translokationen (RB') bezogen auf die relative Länge der Chromosomengruppen nach dem DENVER - Report (die Daten entstammen den geordneten Platten). Ohne X und Y. Vgl. Abb. 49

Chromosomen-gruppe	Beteiligung an Translokationen (RB') empirisch	theoretisch	Chi^2
1 - 3	139	140,1	0,01
4 - 5	62	72,1	1,41
6 -12	184	195,9	0,72
13 -15	58	59,6	0,04
16 -18	67	51,1	4,95
19 -20	32	26,8	1,01
21 -22	23	19,3	0,71
	565	564,9	8,85

P = 0,18

- Tab. 47

Beteiligung von 296 Autosomen, einem X- und einem Y- Chromosom an Translokationsfiguren, die sich jeweils aus zwei Chromosomen zusammensetzen (die Daten entstammen den geordneten P? ten)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Y
1	3	3	7	2	2	0	1	2	1	4	2	1	1	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
2		0	2	2	1	0	2	0	4	0	3	3	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0
3			2	2	0	1	0	0	0	1	1	2	2	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
4				1	3	0	0	1	0	1	3	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
5					0	0	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
6						0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7							2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
8								2	1	0	1	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
9									0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
10										0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
11											0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0
12												0	0	1	1	1	0	0	2	0	2	1	0	0
13													1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
14														0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
15															1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
16																1	2	2	0	2	0	0	0	0
17																	0	1	1	1	0	1	0	0
18																		0	0	1	0	0	0	0
19																			1	0	1	1	0	0
20																				0	0	1	0	0
21																					0	0	0	0
22																						0	0	0
X																							0	0
Y																								0

- Tab. 48 -

Kombinationen der Chromosomengruppen in Translokationsfiguren (RB') mit je zwei Chromosomen bezogen auf die relative Länge der Chromosomengruppen nach dem DENVER - Report (ohne X und Y) Vgl. Abb. 50.

Kombinationen	Anzahl der RB' - Figuren empirisch	theoretisch
(1 - 3)(1 - 3)	17	15,1
(1 - 3)(4 - 5)	9	7,8
(1 - 3)(6 -12)	28	20,9
(1 - 3)(13-15)	8	6,3
(1 - 3)(16-18)	7	5,3
(1 - 3)(19-20)	0	2,9
(1 - 3)(21-22)	1	1,9
(4 - 5)(4 - 5)	4	3,9
(4 - 5)(6 -12)	10	10,7
(4 - 5)(13-15)	2	3,2
(4 - 5)(16-18)	2	2,9
(4 - 5)(19-20)	0	1,5
(4 - 5)(21-22)	0	1,0
(6 -12)(6 -12)	13	29,2
(6 -12)(13-15)	5	9,0
(6 -12)(16-18)	10	7,5
(6 -12)(19-20)	2	3,9
(6 -12)(21-22)	6	2,9
(13-15)(13-15)	4	2,7
(13-15)(16-18)	1	2,4
(13-15)(19-20)	1	1,2
(13-15)(21-22)	2	1,0
(16-18)(16-18)	6	1,9
(16-18)(19-20)	5	1,0
(16-18)(21-22)	1	0,7
(19-20)(19-20)	1	0,5
(19-20)(21-22)	3	0,5
(21-22)(21-22)	0	0,2
	148	148,0

Statistischer Vergleich der empirischen mit den theoretischen Translokationskombinationen (theoretischer Wert nach relativen Längen berechnet nach dem DENVER - Report. Ohne X und Y). Vgl.Tab.48

Kombinationen	Anzahl der RB' - Figuren empirisch	theoretisch	Chi^2
(1 - 3)(1 - 3)	17	15,1	0,24
(1 - 3)(4 - 5)	9	7,8	0,18
(1 - 3)(6 -12)	28	20,9	2,41
(1 - 3)(13-15)	8	6,3	0,46
(1 - 3)(16-18) (1 - 3)(19-20) (1 - 3)(21-22) (4 - 5)(16-18) (4 - 5)(19-20) (4 - 5)(21-22)	10	15,6	2,01
(4 - 5)(4 - 5) (4 - 5)(6 -12)	14	14,6	0,02
(4 - 5)(13-15) (6 -12)(13-15)	7	12,2	2,22
(6 -12)(6 -12)	13	29,2	8,99
(6 -12)(16-18)	10	7,5	0,83
(6 -12)(19-20) (6 -12)(21-22)	8	6,8	0,21
(13-15)(13-15) (13-15)(16-18) (13-15)(19-20) (13-15)(21-22)	8	7,3	0,07
(16-18)(16-18) (16-18)(19-20) (16-18)(21-22) (19-20)(19-20) (19-20)(21-22) (21-22)(21-22)	16	4,8	26,13
	148	148,1	43,77

$P = 10^{-5}$

- Tab. 50 -

Beteiligung der Chromosomengruppen an Translokationsfiguren bezogen auf die relative Länge nach dem DENVER - Report (ohne X und Y). Vgl. Abb. 51.

Gruppe	Kombination mit Gruppe	empirisch	theoretisch	P
1 - 3	1 - 3	17	17,4	
	4 - 5	9	9,0	
	6 -12	28	24,3	
	13-15	8	7,4	
	16-18	7	6,3	
	19-20	0	3,4	
	21-22	1	2,4	
		70	70,2	0,74
4 - 5	1 - 3	9	6,7	
	4 - 5	4	3,4	
	6 -12	10	9,4	
	13-15	2	2,8	
	16-18	2	2,4	
	19-20	0	1,3	
	21-22	0	0,9	
		27	26,9	0,44
6 -12	1 - 3	28	18,4	
	4 - 5	10	9,4	
	6 -12	13	25,7	
	13-15	5	7,8	
	16-18	10	6,7	
	19-20	2	3,5	
	21-22	6	2,5	
		74	74,0	0,006
13-15	1 - 3	8	5,7	
	4 - 5	2	2,9	
	6 -12	5	8,0	
	13-15	4	2,4	
	16-18	1	2,1	
	19-20	1	1,1	
	21-22	2	0,8	
		23	23,0	0,42

- Tab. 50 - Fortsetzung

Gruppe	Kombination mit Gruppe	empirisch	theoretisch	P
16-18	1 - 3	7	7,9	
	4 - 5	2	4,1	
	6 -12	10	11,1	
	13-15	1	3,4	
	16-18	6	2,9	
	19-20	5	1,5	
	21-22	1	1,1	
		32	32,0	0,01
19-22	1 - 3	1	5,5	
	4 - 5	0	2,8	
	6 -12	8	7,6	
	13-15	3	2,3	
	16-18	6	2,0	
	19-22	4	1,8	
		22	22,0	0,001

Statistischer Vergleich der empirischen mit den theoretischen Translokationskombinationen (theoretischer Wert nach der empirischen Bruchhäufigkeit, ohne X und Y).

Kombinationen	Anzahl der RB' - Figuren empirisch	theoretisch	Chi^2
(1 - 3)(1 - 3) (1 - 3)(4 - 5) (1 - 3)(6 -12) (1 - 3)(13-15)	17 9 28 8	3,5 5,5 13,5 5,2	0,91 2,23 0,86 1,51
(1 - 3)(16-18) (1 - 3)(19-20) (1 - 3)(21-22)	8	8,7	0,06
(4 - 5)(6 -12)	10	9,6	0,02
(4 - 5)(4 - 5) (4 - 5)(13-15) (4 - 5)(16-18) (4 - 5)(19-20) (4 - 5)(21-22)	8	7,9	0,001
(6 -12)(6 -12) (6 -12)(13-15) (6 -12)(16-18)	13 5 10	40,8 9,0 8,4	18,94 1,78 0,30
(6 -12)(19-20) (6 -12)(21-22)	8	6,7	0,25
(13-15)(13-15) (13-15)(16-18) (13-15)(19-20) (13-15)(21-22)	8	5,3	1,38
(16-18)(16-18) (16-18)(19-20) (16-18)(21-22) (19-20)(19-20) (19-20)(21-22) (21-22)(21-22)	16	3,9	37,54
	148	148,0	65,78

P 10^{-10}

T E I L II

Abbildungen

Abb. 1

Geordnete Metaphaseplatte mit Chromatidbrüchen (Nr. 1, 2, 3, 6, 8, 13, 19), Isochromatidbrüchen (Nr. 2 und 3 und freie Bruchstücke) und Misdivision (Nr. 8)

♀♀ G.B., 0,02γ/ml CHINON I, 32 Stunden.

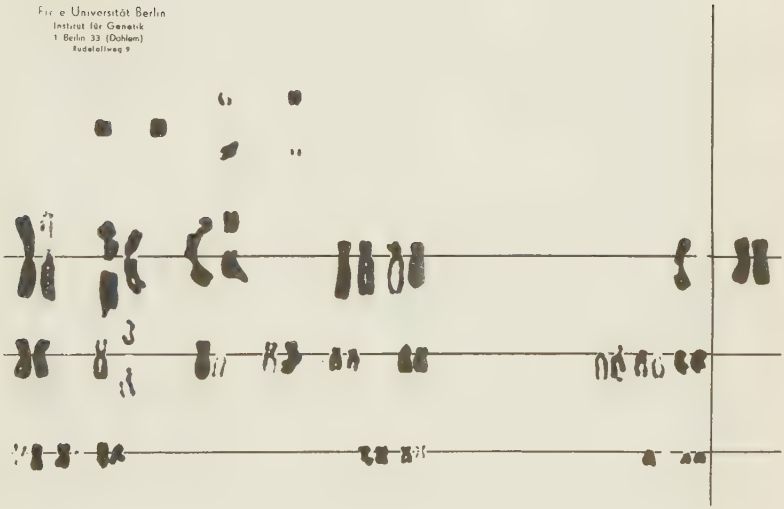

Fre e Universität Berlin
Institut für Genetik
1 Berlin 33 (Dahlem)
Rudeloffweg 9

Abb. 1

Abb. 2

Geordnete Metaphaseplatte mit einem Chromatidbruch (Nr. 6), Misdivision (Nr. 3) und einer Interchange-figur (Nr. 1 mit Nr. 11)

♂♂ H.J.H., 0,03 γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

Freie Universität Berlin
Institut für Genetik
1 Berlin 33 (Dahlem)
Rudolfweg 9

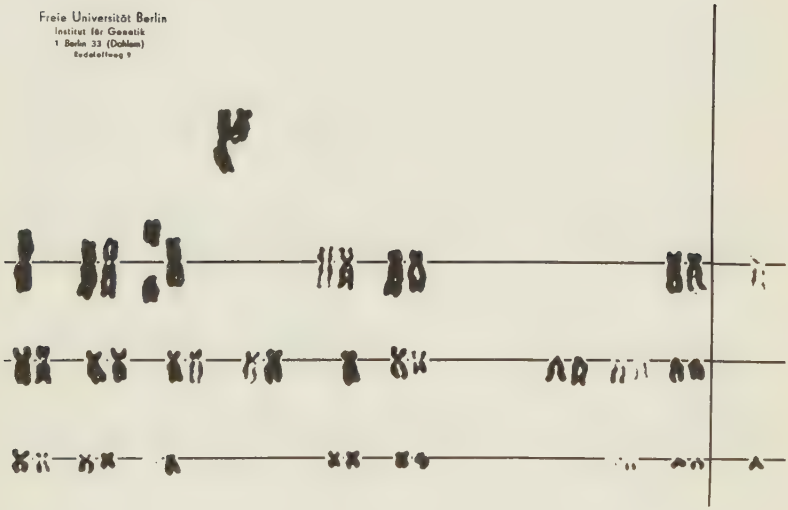


Abb. 2

Abb. 3

Geordnete Metaphaseplatte mit Chromatidbrüchen (Nr. 8, 10, 11, 14), Ringchromatide (Nr. 10, siehe auch Abb. 9), einem kleinem Chromatidsegment und einer X - förmigen Interchangefigur (Nr. 1 mit Nr. 8, siehe auch Abb. 7 und 10).

♂♂ H.J.H., 0,0203γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

Freie Universität Berlin
Institut für Genetik
1 Berlin 33 (Dahlem)
Fabeckstrasse 9

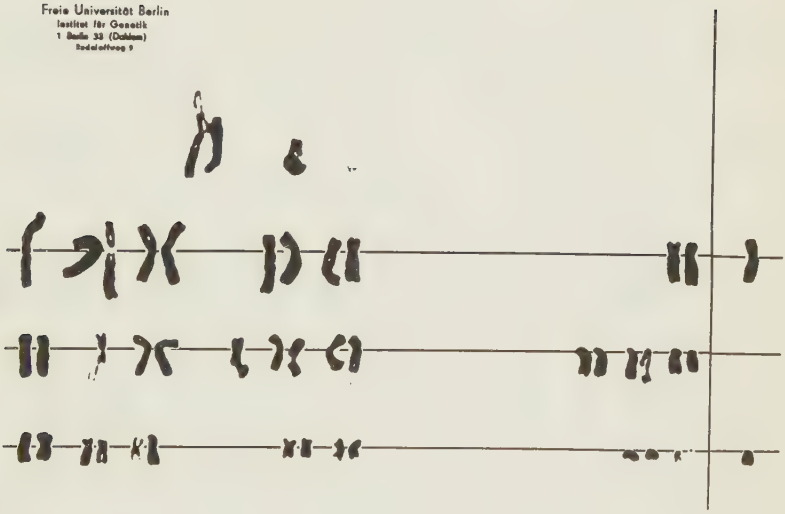


Abb. 3

Abb. 4

Geordnete Metaphaseplatte mit achromatischer Läsion (Nr. 3), Isochromatidbruchstücken und fünf Interchangefiguren.

♂♂ H.J.H., 0,03γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

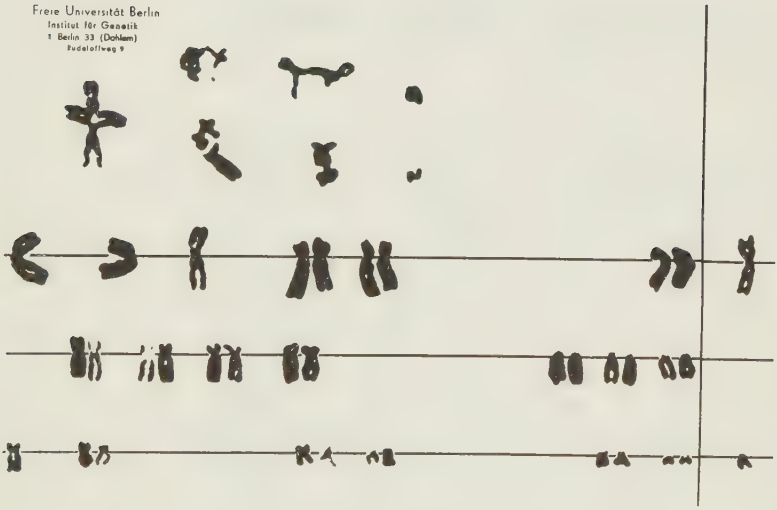

Freie Universität Berlin
Institut für Genetik
1 Berlin 33 (Dahlem)
Rudeloffweg 9

Abb. 4

Abb. 5

Schädigungen an den Chromosomen der Gruppe 1-3
Verschiedene Konzentrationen von CHINON I nach
24- und 32 - stündiger Einwirkungszeit.

Reihe 1:
Achromatische Läsionen und Chromatidbrüche mit geringer Veränderung der ursprünglichen Lagebeziehung der Chromatiden.

Reihe 2:
Chromatidbrüche mit Abbiegung der intakten Chromatiden.

Reihe 3:
Chromatidbrüche mit "umgeklappten" Bruchenden, solche mit Dislokation des abgebrochenen Stückes und multiple Brüche innerhalb eines Chromosoms (auch Reihe 4).

Reihe 5:
Isochromatidbrüche in einem und in beiden Chromosomenschenkeln, sowie Isochromatid- und Chromatidbrüche innerhalb eines Chromosoms.

Maßstab 10 μ

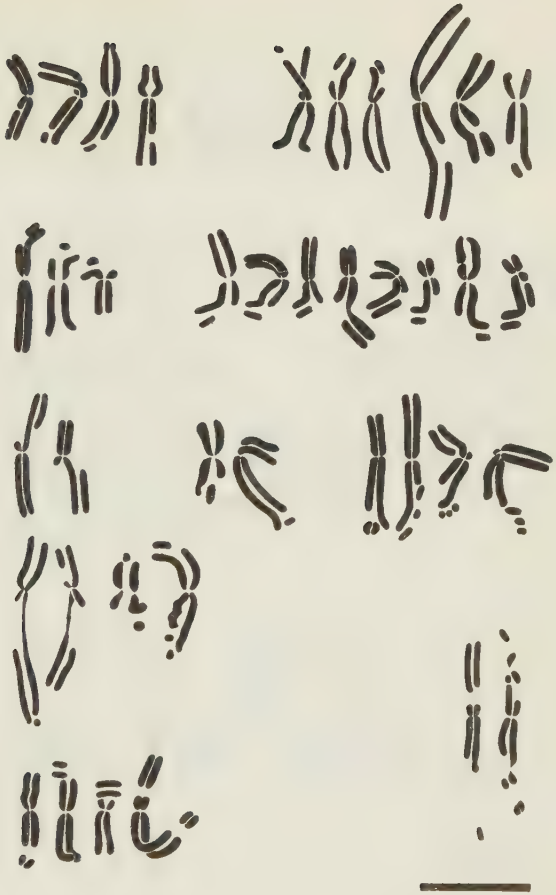


Abb. 5

Abb. 6

Schädigungen an den Chromosomen verschiedener Gruppen.
Unterschiedliche Konzentrationen von CHINON I
nach 24 - und 32 - stündiger Einwirkungszeit.

Reihe 1:
Gruppe 4-5

Reihe 2:
Gruppe 6-12 - X

Reihe 3:
Gruppe 13 - 15

Reihe 4:
Gruppe 16 - 18

Reihe 5:
Gruppe 19 - 20

Reihe 6:
Gruppe 21 - 22 - Y

Typen der Schädigungen wie in Abb. 5.

Maßstab 10 μ

Abb. 6

Abb. 7

Schematische Darstellung der theoretisch ableitbaren Entstehungsweise von Interchangefiguren, an denen jeweils zwei Chromosomen mit je einem Chromatidbruch beteiligt sind.

Letzte Reihe: Nach der Natur gezeichnete Interchangefiguren, die den darüberliegenden schematischen Figuren entsprechen.

X=X - förmig, U=U - förmig,
P = polarisiert, N = nichtpolarisiert,
S = symmetrisch, A= asymmetrisch,
C = vollständig (complete), I = unvollständig (incomplete),
p = proximal, d = distal.

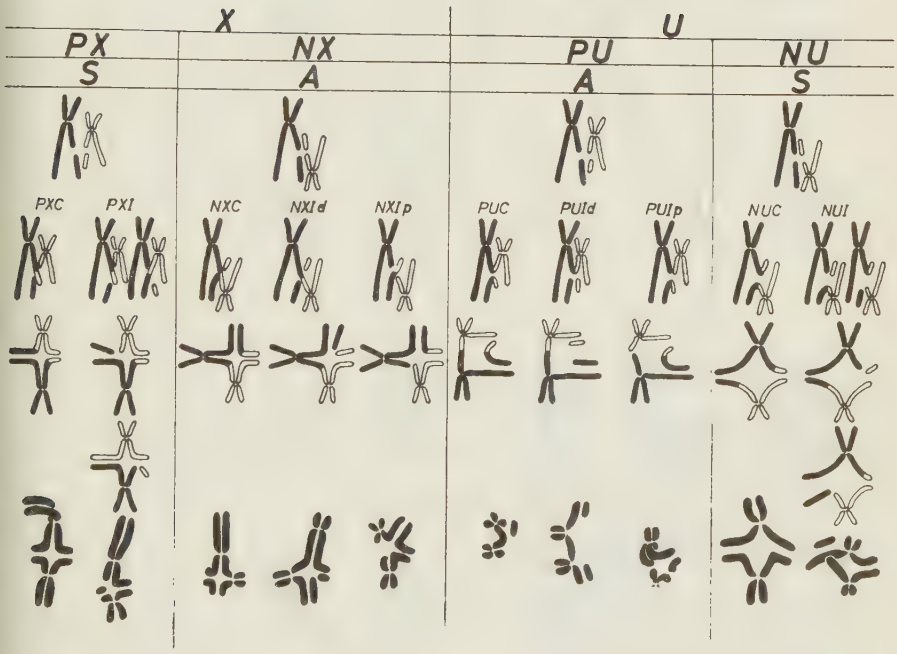


Abb. 7

Abb. 8

Interchangefiguren, die aus je zwei Chromosomen bestehen.

Verschiedene Konzentrationen von CHINON I, Einwirkungszeit 24 und 32 Stunden.
Die an den Figuren beteiligten Chromosomen gehören folgenden Gruppen an:

1: Ein Chromosom aus Gruppe 1 - 3 und
ein Chromosom aus Gruppe 1 - 3

2: Ein Chromosom aus Gruppe 1 - 3 und
ein Chromosom aus Gruppe 4 - 5

Maßstab 10 µ

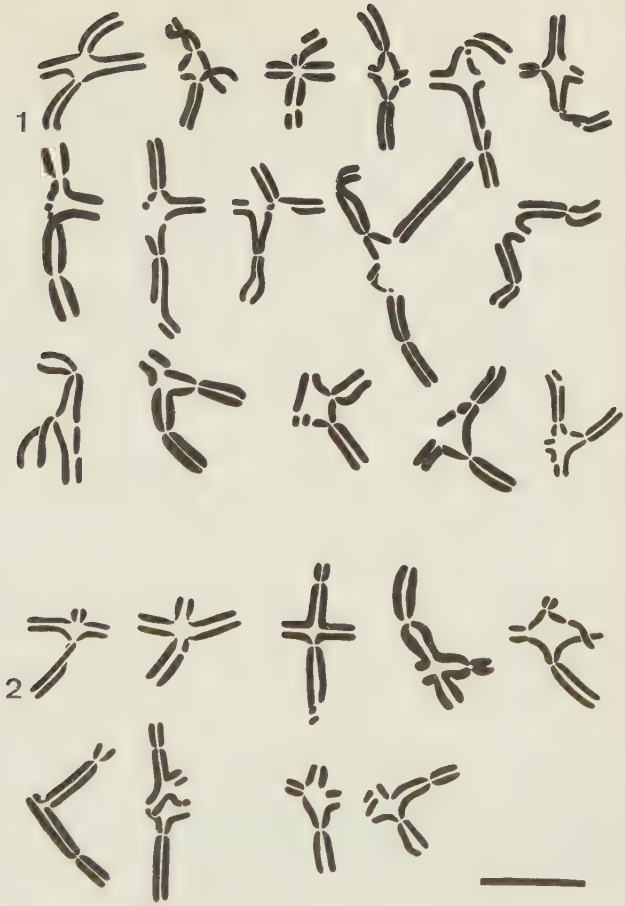


Abb. 8

Abb. 9
Ringchromatide, die sich um die intakte Schwesterchromatide schlingt (Nr. 10, siehe auch Abb. 3)
♂♂ H.J.H., 0,0203γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

Interchangefigur zwischen zwei großen Isochromatidbruchstücken.

♂♂ H.J.H., 0,03γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

Maßstab 10 μ

Abb. 9

Abb. 10

Interchangefiguren, die aus je zwei Chromosomen bestehen.

Verschiedene Konzentrationen von CHINON I,

Einwirkungszeit 24 und 32 Stunden.

Die an den Figuren beteiligten Chromosomen gehören folgenden Gruppen an:

Ein Chromoson aus Gruppe 1 - 3 und

ein Chromoson aus Gruppe 6 - 12 - X

Maßstab 10 µ

Abb. 10

Abb. 11

Interchangefiguren, die aus je zwei Chromosomen bestehen.

Verschiedene Konzentrationen von CHINON I, Einwirkungszeit 24 und 32 Stunden.

Die an den Figuren beteiligten Chromosomen gehören folgenden Gruppen an:

1: Ein Chromosom aus Gruppe 1 - 3 und
   ein Chromosom aus Gruppe 13 - 15

2: Ein Chromosom aus Gruppe 1 - 3 und
   ein Chromosom aus Gruppe 16 - 18

3: Ein Chromosom aus Gruppe 4 - 5 und
   ein Chromosom aus Gruppe 4 - 5

4: Ein Chromosom aus Gruppe 4 - 5 und
   ein Chromosom aus Gruppe 6 - 12 - X.

Maßstab 10 µ

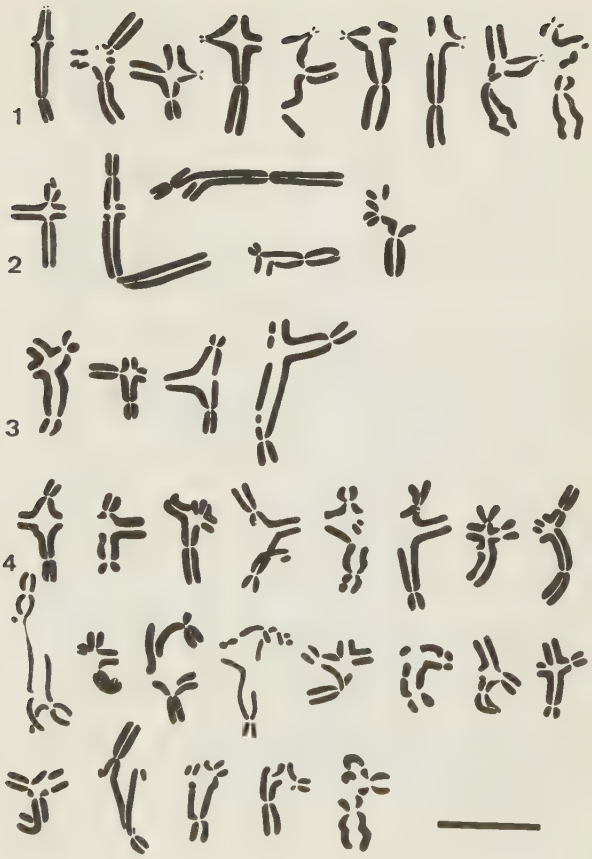


Abb. 11

Abb. 12

Interchangefiguren, die aus je zwei Chromosomen bestehen.

Verschiedene Konzentrationen von CHINON I, Einwirkungszeit 24 und 32 Stunden.

Die an den Figuren beteiligten Chromosomen gehören folgenden Gruppen an:

1: Ein Chromosom aus Gruppe 6 - 12 - X und ein Chromosom aus Gruppe 6 - 12 - X

2: Ein Chromosom aus Gruppe 6 - 12 - X und ein Chromosom aus Gruppe 13 - 15

3: Ein Chromosom aus Gruppe 6 - 12 - X und ein Chromosom aus Gruppe 16 - 18

4: Ein Chromosom aus Gruppe 6 - 12 - X und ein Chromosom aus Gruppe 19 - 20

5: Ein Chromosom aus Gruppe 6 - 12 - X und ein Chromosom aus Gruppe 21 - 22

Maßstab 10 μ

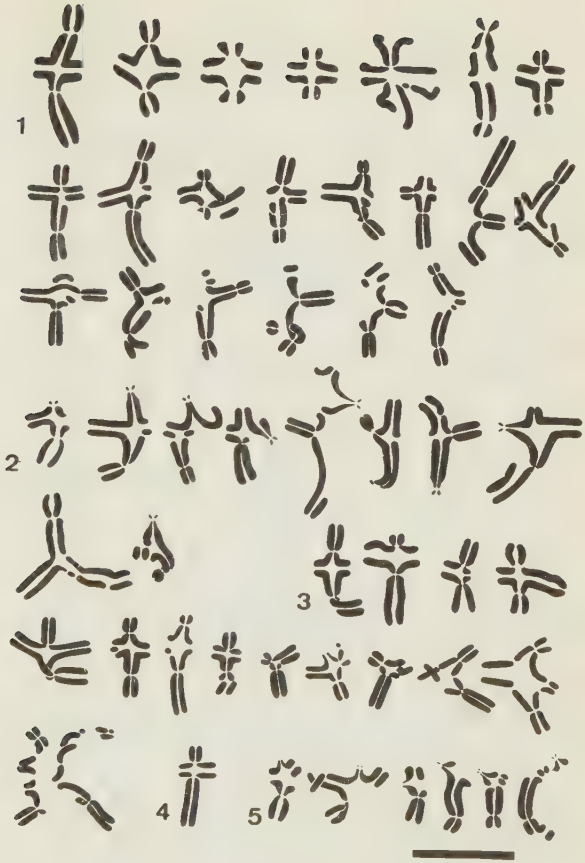


Abb. 12

Abb. 13

Interchangefiguren, die aus zwei Chromosomen bestehen.

Verschieden Konzentrationen von CHINON I, Einwirkungszeit 24 und 32 Stunden.

Die an den Figuren beteiligten Chromosomen gehören folgenden Gruppen an:

1: Ein Chromosom aus Gruppe 4 - 5 und
ein Chromosom aus Gruppe 13 - 15

2: Ein Chromosom aus Gruppe 16 - 18 und
ein Chromosom aus Gruppe 19 - 20

3: Ein Chromosom aus Gruppe 16 - 18 und
ein Chromosom aus Gruppe 21 - 22

4: Ein Chromosom aus Gruppe 13 - 15 und
ein Chromosom aus Gruppe 13 - 15

5: Ein Chromosom aus Gruppe 13 - 15 und
ein Chromosom aus Gruppe 16 - 18

6: Ein Chromosom aus Gruppe 13 - 15 und
ein Chromosom aus Gruppe 21 - 22

7: Ein Chromosom aus Gruppe 16 - 18 und
ein Chromosom aus Gruppe 16 - 18

8: Ein Chromosom aus Gruppe 16 - 18 und
ein Chromosom aus Gruppe 19 - 20
ein Chromosom aus Gruppe 16 - 18 und
ein Chromosom aus Gruppe 21 - 22 - Y

9: Ein Chromosom aus Gruppe 19 - 20 und
ein Chromosom aus Gruppe 19 - 20

10: Ein Chromosom aus Gruppe 19 - 20 und
ein Chromosom aus Gruppe 21 - 22 - Y.

Maßstab 10 µ

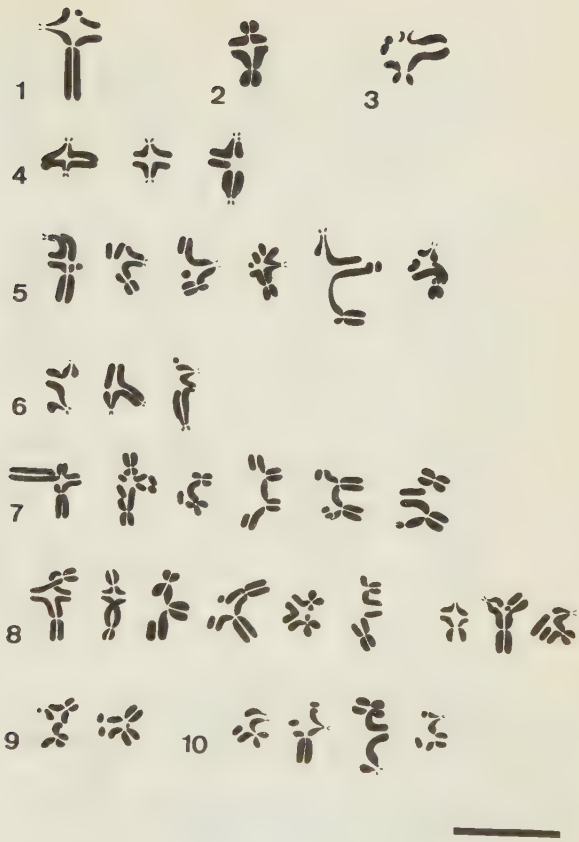


Abb. 13

Abb. 14
Interchangefiguren, die aus drei Chromosomen bestehen.
Verschiedene Konzentrationen von CHINON I, Einwirkungszeit 24 und 32 Stunden.

Maßstab 10 μ

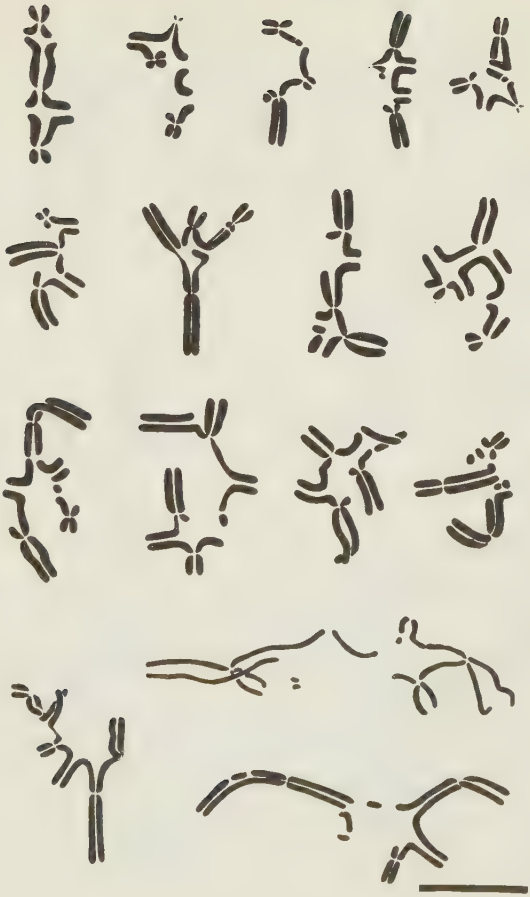


Abb. 14

Abb. 15

Interchangefiguren, die aus vier und mehr Chromosomen bestehen.

Verschiedene Konzentrationen von CHINON I, Einwirkungszeit 24 und 32 Stunden.

Die Anzahl der an den Figuren beteiligten Chromosomen beträgt:

Reihe 1: 4 Chromosomen

Reihe 2: 5 Chromosomen

Reihe 3: 8 Chromosomen

10 Chromosomen

Maßstab 10 μ

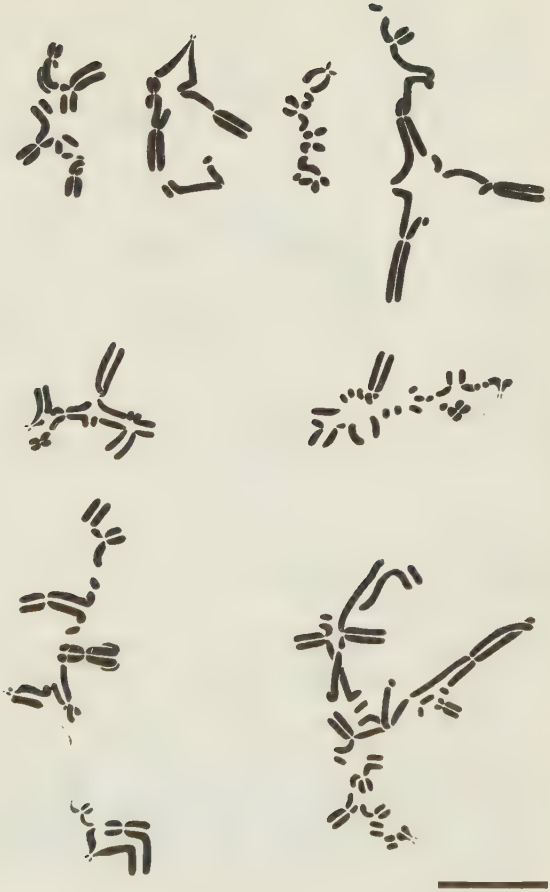


Abb. 15

Abb. 16

a: Metaphaseplatte mit multiplem Schädigungsmuster.
♂♂ H.J.H., 0,02γ/ml CHINON I, 32 Stunden.

b: Die Schädigungstypen aus Abb. 16 a:

1: Achromatische Läsionen

2: Chromatidbrüche

3: Isochromatidbrüche und Isochromatidbruchstücke

4: Interchangefiguren aus zwei, vier und sechs Chromosomen.
Die Interchange mit zwei und sechs Chromosomen zeigen jeweils eine Misdivision. Die Interchangefigur mit vier Chromosomen enthält einen Isochromatidbruch und ist im Gegensatz zu den beiden anderen vollständig.

Maßstab 10 μ

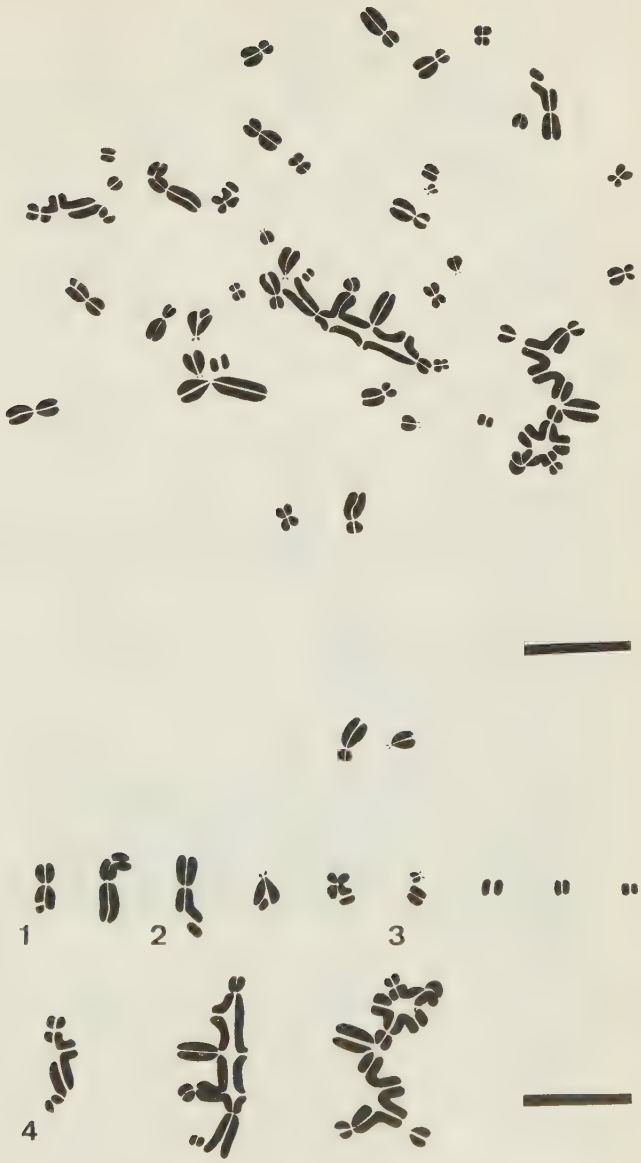


Abb. 16a,b

Abb. 17

a: Metaphaseplatte mit multiplem Schädigungsmuster.
♂♂ H.J.H., 0,02γ/ml CHINON I, 32 Stunden.

b: Die Schädigungstypen aus Abb. 17a:

1: Achromatische Läsion

2: Chromatidbrüche

3: Isochromatidbruchstück

4: Interchangefiguren, die ersten vier mit je zwei, das letzte mit drei Chromosomen. Innerhalb des Interchanges mit drei Chromosomen haben offenbar Umbauten zwischen centromerlosen Chromatidbruchstücken stattgefunden.

Maßstab 10 μ

Abb. 17a,b

Abb. 18

a: Metaphaseplatte mit multiplem Schädigungsmuster.
♂♂ H.J.H., 0,02γ/ml CHINON I, 32 Stunden.

b: Die Schädigungstypen aus Abb. 18a:

1: Achromatische Läsion
2: Chromatidbrüche
3: Isochromatidbrüche und Isochromatidbruchstücke
4. Unvollständige Interchangefiguren.
Die letzte Figur enthält mehrere freie Brüche.
Die erste stellt eine typische PUId - Figur dar (siehe Abb. 7).

Maßstab 10 μ

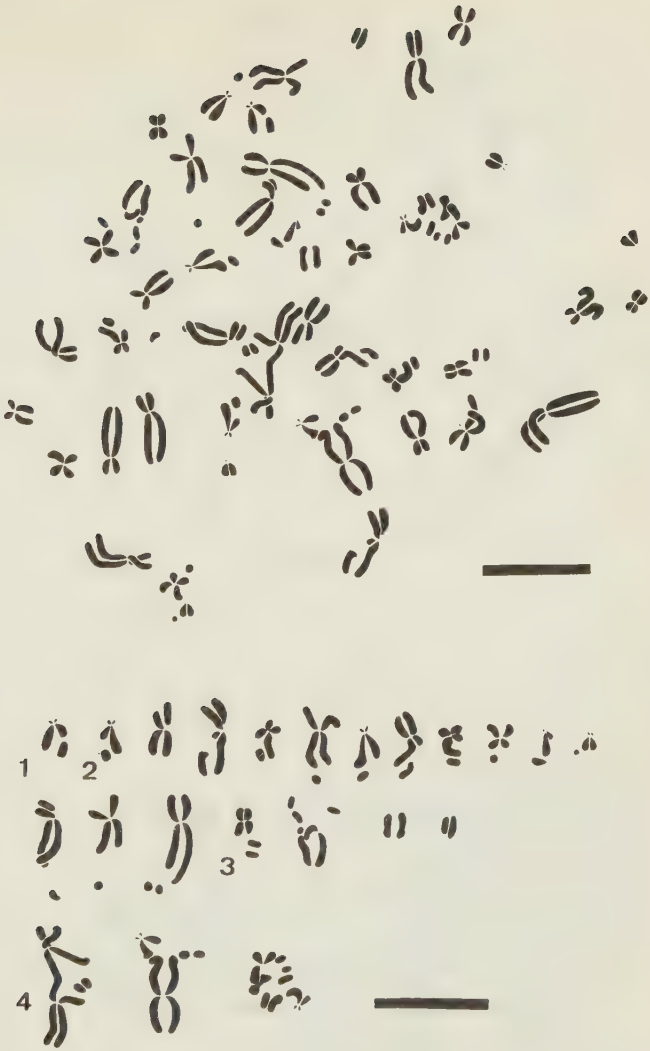


Abb. 18a,b

Abb. 19

a: Metaphseplatte mit multiplem Schädigungsmuster.
♂♂ H.J.H., 0,02γ/ml CHINON I, 32 Stunden.

b: Die Schädigungstypen aus Abb. 19 a:

1: Achromatische Läsionen

2: Chromatidbrüche

3: Isochromatidbrüche

4: Unvollständige Interchangefiguren aus zwei und drei Chromosomen.
Die zweite Interchangefigur zeigt eine Umlagerung bereits gebrochener, centromerloser Chromatidteile und einen freien Chromatidbruch.
Die dritte Interchangefigur zeigt einen Isochromatidbruch und mehrere freie Chromatidbrüche.
Maßstab 10 μ

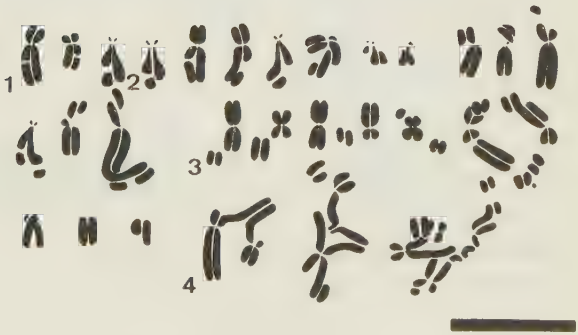


Abb. 19a,b

Abb. 20

a: Metaphaseplatte mit multiplem Schädigungsmuster.

♀♀ B.K., 0,02 γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

b: Die Schädigungstypen aus Abb. 20a:

1: Achromatische Läsion

2: Chromatidbrüche

3: Isochromatidbrüche.

Die beiden letzten Figuren unter 3 zeigen Umbauten zwischen centromerlosen Chromatidbruchstücken.

4: Interchangefiguren zwischen jeweils zwei Chromosomen.

Maßstab 10 μ

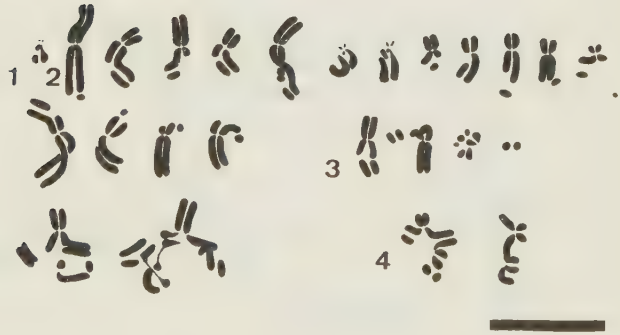


Abb. 20a,b

Abb. 21

a: Metaphaseplatte mit multiplem Schädigungsmuster.
♀♀ B.K., 0,02γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

b: Schädigungstypen aus Abb. 21 a:
Das Schädigungsmuster setzt sich aus sechs Interchangefiguren zusammen, die alle unvollständig sind. Sie enthalten folgende Chromosomenanzahlen (von links oben nach rechts unten):
Zwei (mit zwei freien Chromatidbrüchen)
zwei (mit einem freien Chromatidbruch)
fünf (mit Chromatid- und Isochromatidbrüchen)
drei (mit freien Chromatidbrüchen)
drei (mit einem freien Chromatidbruch)
vier (mit freien Chromatidbrüchen)

Maßstab 10 μ

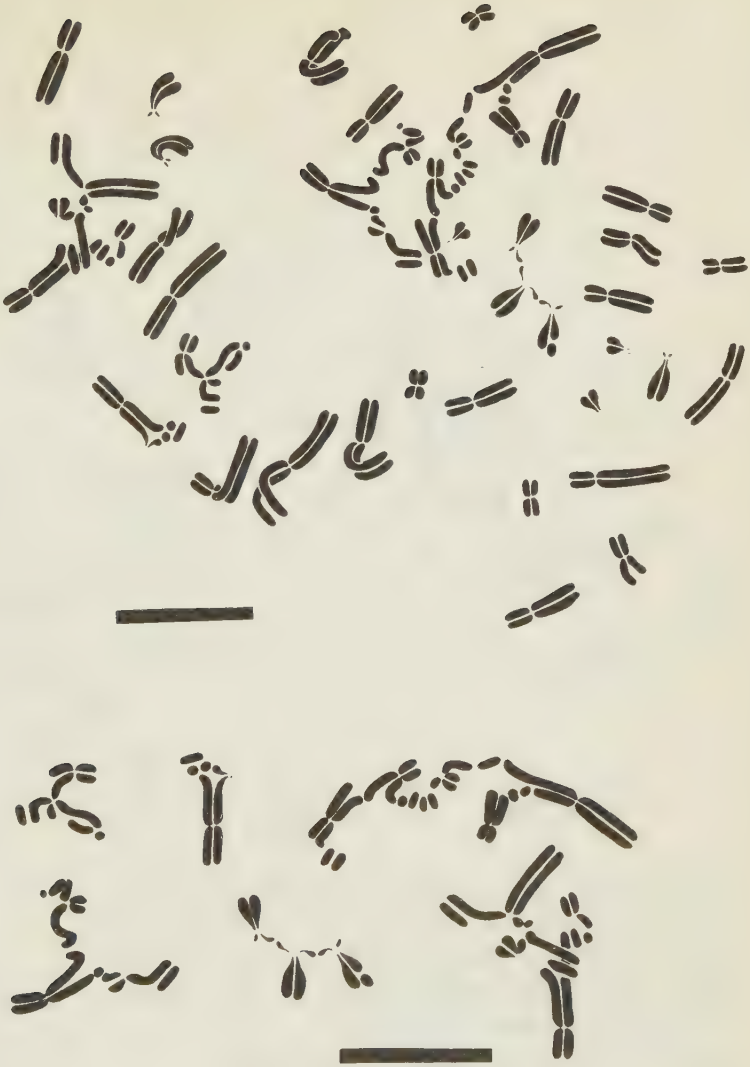


Abb. 21a,b

Abb. 22

Metaphaseplatte mit multiplem Schädigungsmuster, das hauptsächlich aus Chromatid - und Isochromatidbrüchen besteht. Es enthält nur zwei Interchangefiguren mit je zwei Chromosomen, sie sind beide vom PUId - Typ (siehe Abb. 7).

♂♂ H.J.H., 0,01γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

Maßstab 10 μ

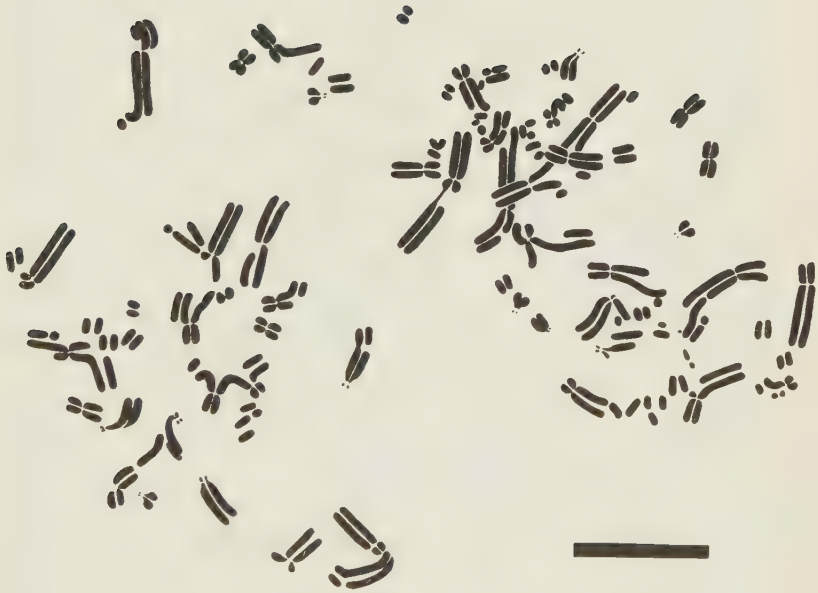


Abb. 22

Abb. 23

Metaphaseplatte mit multiplem Schädigungsmuster aus Chromatid-, Isochromatidbrüchen und zwei Interchangefiguren. Einzelne Chromosomen erscheinen pulverisiert.

♂♂ H.J.H., 0,02γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

Maßstab 10 μ

Abb. 23

Abb. 24
Metaphaseplatte mit multiplem Schädigungsmuster aus Chromatid- und Isochromatidbrüchen. Interchangefiguren sind nicht zu erkennen.
Distal von den Centromerregionen erscheinen die Chromosomen häufig pulverisiert.
♂♂ H.J.H., 0,02γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

Maßstab 10 μ

Abb. 24

Abb. 25

Metaphaseplatte mit multiplem Schädigungsmuster.
Die Chromosomen erscheinen fast aufgelöst.

♂♂ H.J.H., 0,02γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

Maßstab 10 μ

Abb. 25

Abb. 26

Metaphaseplatte mit völlig zerstörter Chromosomenstruktur.

♂♂ H.J.H., 0,02γ/ml CHINON I, 24 Stunden.

Vergrößerung wie in Abb. 25

Abb. 26

Abb. 27

Versuchsperson H.J.H.

CHINON I, Einwirkungsdauer 4 1/2 Stunden.

Ordinate: % - Werte für
Achromatische Läsionen (AL),
Chromatidbrüche (B'),
Isochromatidbrüche (B") und für
AL+B' (Für AL+B' sind die Prozentsätze zu verdoppeln).

Abßisse: CHINON I - Konzentration in Gramm pro ml Kulturflüssigkeit. KO_1 = Kontrolle ohne Zusatz, KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,1 ml Leitungswasser 4 1/2 Stunden vor Kulturende.

(Vgl. Tab. 1

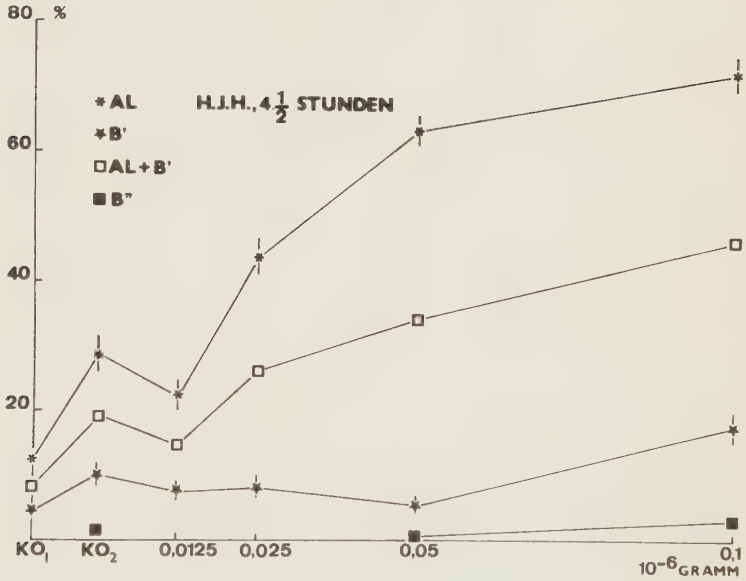

80 %
60
40
20
* AL
* B'
□ AL + B'
■ B"
H.J.H., 4 1/2 STUNDEN
KO1
KO2
0,0125
0,025
0,05
0,1
10-6 GRAMM

Abb. 27

Versuchsperson H.J.H.

CHINON I, Einwirkungsdauer 4 1/2 Stunden.

Ordinate: Anzahl der Schädigungen pro Platte
Achromatische Läsionen (AL),
Chromatidbrüche (B'),
Isochromatidbrüche (B") und
AL+B'.

Abßisse: Konzentration des CHINON I in Gramm pro ml Kulturflüssigkeit.
KO_1 = Kontrolle ohne Zusatz,
KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,1 ml Leitungswasser 4 1/2 Stunden vor Kulturende.

(Vgl. Tab. 1)

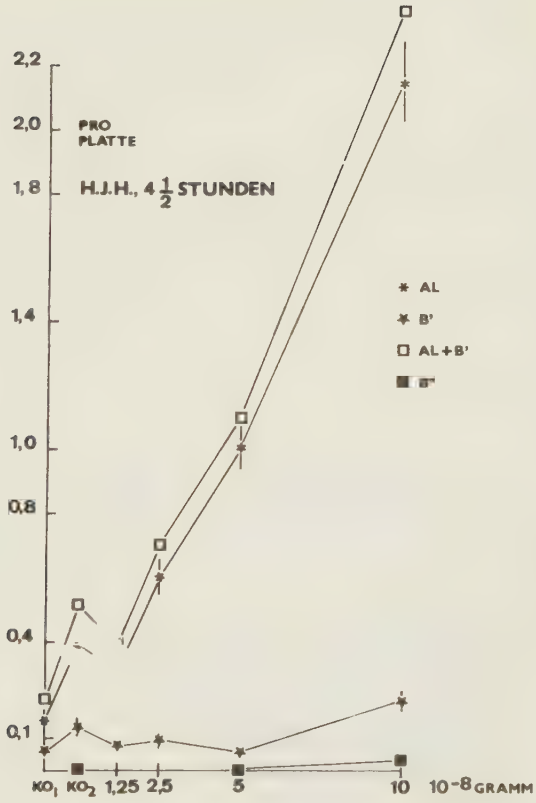

2,2
2,0
1,8
1,4
1,0
0,8
0,4
0,1
PRO
PLATTE
H.J.H., 4 1/2 STUNDEN
AL
B'
AL+B'
KO1
KO2
1,25
2,5
5
10
10-8 GRAMM

Abb. 28

Abb. 29

Versuchsperson G.B.

CHINON I, Einwirkungsdauer 4 1/2 Stunden.

Ordinate: % - Werte für
Achromatische Läsionen (AL),
Chromatidbrüche (B'),
Isochromatidbrüche (B") und für
AL+B'.

Abßisse: CHINON I - Konzentration in Gramm pro ml Kulturflüssigkeit.
KO_1 = Kontrolle ohne Zusatz,
KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,1 ml Leitungswasser
4 1/2 Stunden vor Kulturende.

(Vgl. Tab. 3)

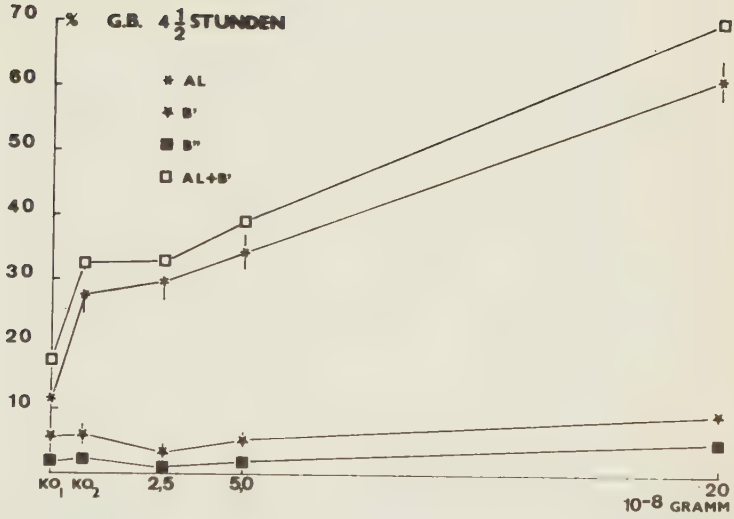

70
60
50
40
30
20
10
%
G.B. 4 1/2 STUNDEN
AL
B'
B''
AL+B'
KO1
KO2
2,5
5,0
20
10-8 GRAMM

Abb. 29

Abb. 30

Versuchsperson G.B.

CHINON I, Einwirkungsdauer 4 1/2 Stunden.

Ordinate: Anzahl der Schädigung pro Platte.
Achromatische Läsionen (AL),
Chromatidbrüche (B'),
Isochromatidbrüche (B") und
AL+B'.

Abßisse: CHINON I - Konzentration in Gramm pro ml Kulturflüssigkeit.
KO_1 = Kontrolle ohne Zusatz,
KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,1 ml Leitungswasser 4 1/2 Stunden vor Kulturende.

(Vgl. Tab. 3)

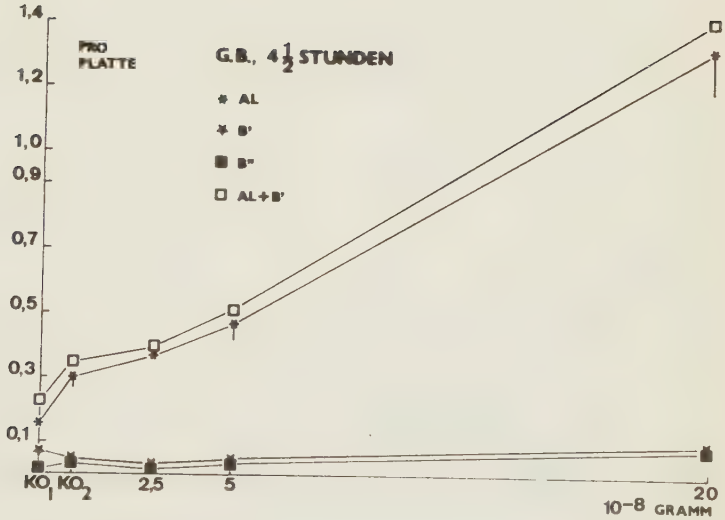

1,4
1,2
1,0
0,9
0,7
0,5
0,3
0,1
PRO PLATTE
G.B., 4 1/2 STUNDEN
AL
B'
B"
AL+B'
KO1
KO2
2,5
5
20
10-8 GRAMM

Abb. 30

Versuchsperson B.K.

CHINON I, Einwirkungsdauer 4 1/2 Stunden.

Ordinate: % - Werte für
Achromatische Läsionen (AL),
Chromatidbrüche (B'),
Isochromatidbrüche (B") und
für AL+B'.

Abßisse: Konzentration von CHINON I in Gramm pro ml Kulturflüssigkeit.
KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,1 ml Leitungswasser 4 1/2 Stunden vor Kulturende.

(Vgl. Tab. 5)

Abb. 32

wie Abb. 31. Die Ordinate gibt hier die Anzahl der pro Platte gefunden Schädigungen an.

(Vgl. Tab. 5)

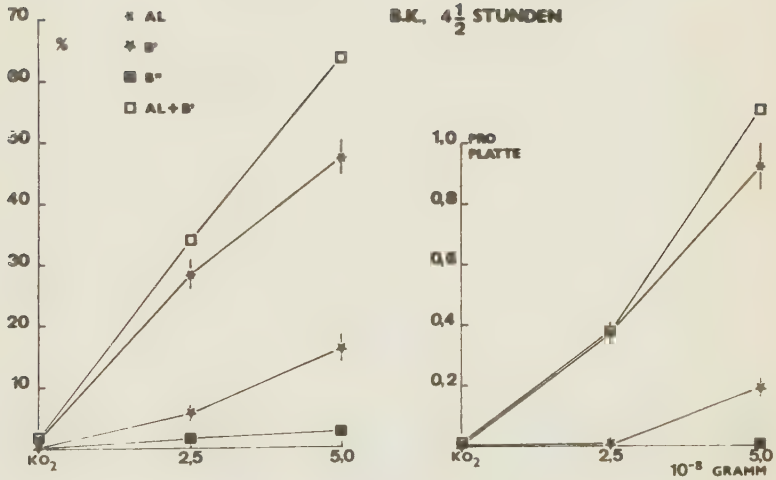

B.K., $4\frac{1}{2}$ STUNDEN
70
60
50
40
30
20
10
%
AL
B'
B''
AL+B'
KO_2
2,5
5,0
1,0 PRO PLATTE
0,8
0,6
0,4
0,2
KO_2
2,5
5,0
10^{-8} GRAMM

Abb. 31, 32

Abb. 33

Anzahl der achromatischen Läsionen pro Platte in Abhängigkeit von der CHINON I - Konzentration bei den drei Versuchspersonen H.J.H., G.B. und B.K. nach 4 1/2 stündiger Einwirkungsdauer von CHINON I.

Ordinate: Achromatische Läsionen (aL) pro Platte.

Abbisse : CHINON I - Konzentration in Gramm pro ml Kulturflüssigkeit.

KO_1 = Kontrolle ohne Zusatz,

KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,1 ml Leitungswasser 4 1/2 Stunden vor Kulturende.

(Vgl. Tab. 1, 3, 5)

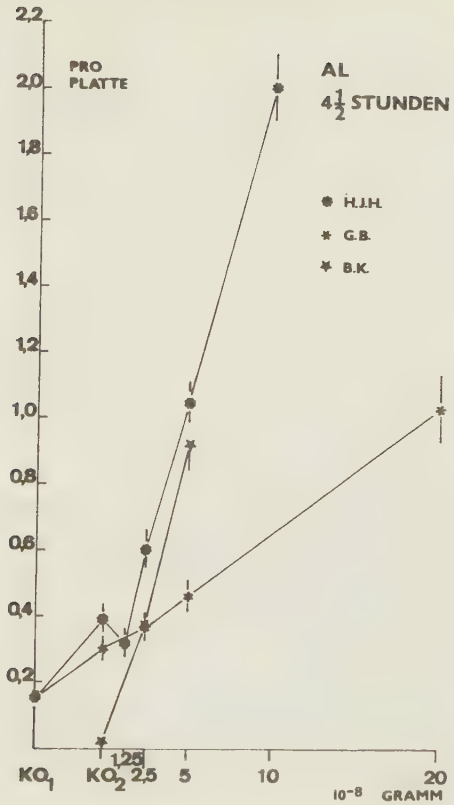

2,2
2,0
1,8
1,6
1,4
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
PRO
PLATTE
AL
4½ STUNDEN
H.J.H.
G.B.
B.K.
KO1
KO2
1,25
2,5
5
10
20
10⁻⁸ GRAMM

Abb. 33

Abb. 34

Versuchsperson H.J.H.

CHINON I, Einwirkungsdauer 24 Stunden.

Ordinate: % - Werte für
Chromatidbrüche (B'),
Achromatische Läsionen (AL),
Translokationsfiguren (RB') und
Isochromatidbrüche (B").

Abßisse: CHINON I - Konzentration in Gramm pro ml
Kulturflüssigkeit.
0 = Kontrolle mit Zusatz von 0,01 ml
Leitungswasser 24 Stunden vor Kulturende
($=KO_2$).

(Vgl. Tab. 10)

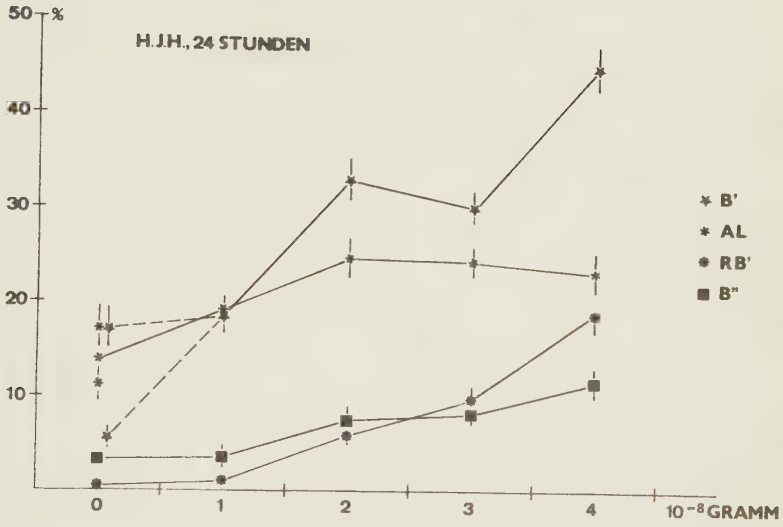


Abb. 34

Abb. 35

Versuchsperson H.J.H.

CHINON I, Einwirkungsdauer 24 Stunden.

Ordinate: Anzahl der Schädigungen pro Platte.
Chromatidbrüche (B'),
Achromatische Läsionen (AL),
Translokationsfiguren (RB'FIG)
Chromosomen, die pro Platte an
Translokationen beteiligt sind (RB'CHR)
und Isochromatidbrüche (B").

Abßisse : CHINON I- Konzentration in Gramm pro ml
Kulturflüssigkeit.
0 = Kontrolle mit Zusatz von 0,01 ml
Leitungswasser 24 Stunden vor Kulturende
(KO_2).
(Vgl. Tab. 10)

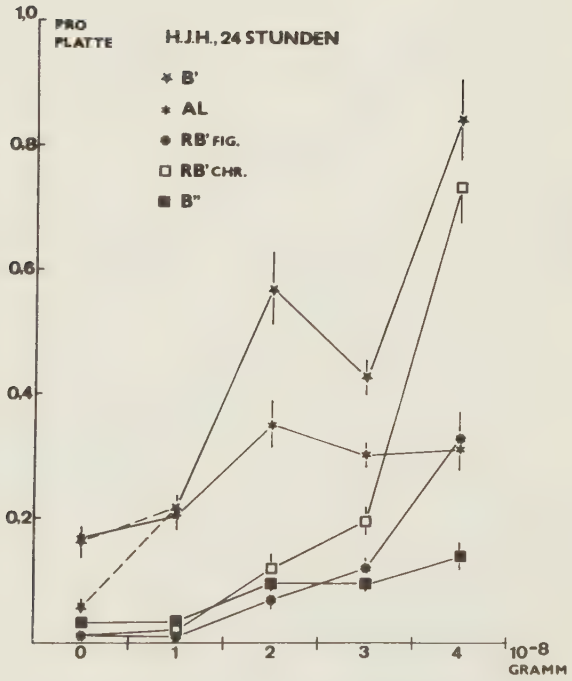

1,0
PRO
PLATTE
H.J.H., 24 STUNDEN
B'
AL
RB' FIG.
RB' CHR.
B"
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1
2
3
4
10-8
GRAMM

Abb. 35

Abb. 36

Versuchsperson E.S.

CHINON I, Einwirkungsdauer 24 Stunden.

Ordinate: % - Werte für
Achromatische Läsionen (AL),
Chromatidbrüche (B'),
Isochromatidbrüche (B") und
Translokationsfiguren (RB').

Abßisse: CHINON I - Konzentrationen in Gramm pro ml Kulturflüssigkeit.
KO_1 = Kontrolle ohne Zusatz, KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,01 ml Leitungswasser 24 Stunden vor Kulturende.

(Vgl. Tab. 13)

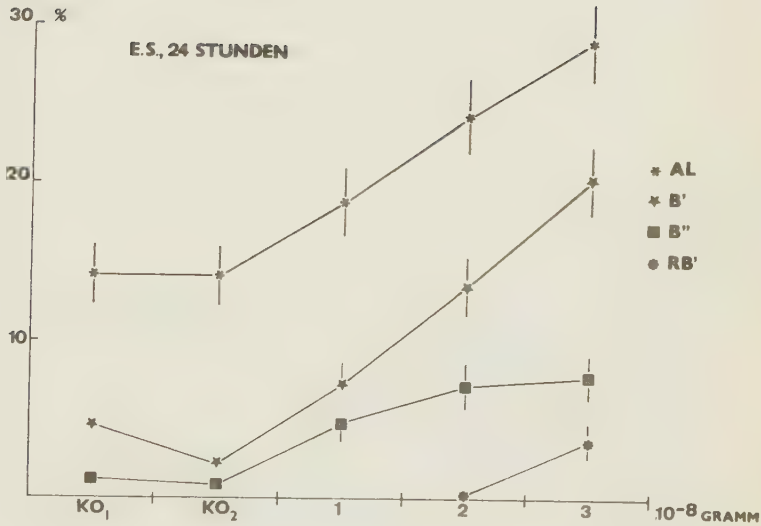


Abb. 36

Abb. 37

Versuchsperson E.S.

CHINON I, Einwirkungsdauer 24 Stunden.

Ordinate: Anzahl der Schädigungen pro Platte.
Achromatische Läsionen (AL),
Chromatidbrüche (B'),
Isochromatidbrüche (B") und
Translokationsfiguren (RB').
RB'FIG = Zahl der RB' - Figuren pro Platte,
RB'CHR = Zahl der Chromosomen, die pro Platte an Translokationsfiguren beteiligt sind.

Abßisse: CHINON I - Konzentrationen in Gramm pro ml Kulturflüssigkeit.
KO_1 = Kontrolle ohne Zusatz,
KO_2 = Kontrolle mit Zusatz von 0,01 ml Leitungswasser 24 Stunden vor Kulturende.
(Vgl. Tab. 13)

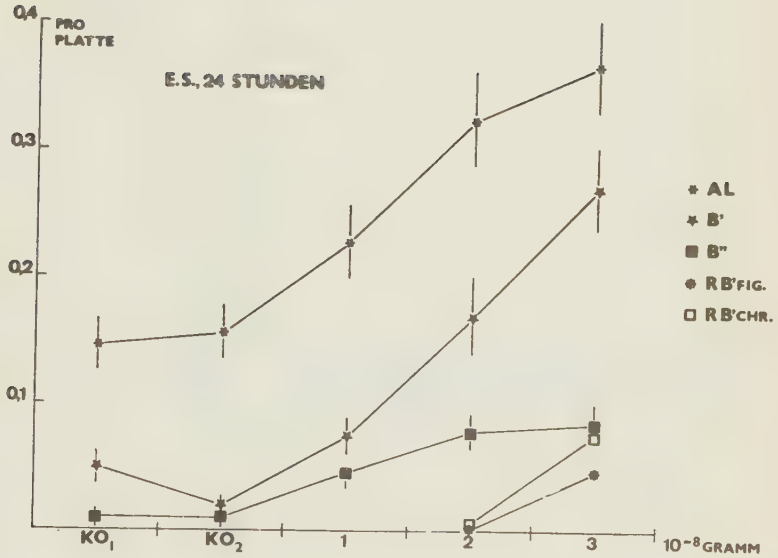

0,4
PRO PLATTE
E.S., 24 STUNDEN
0,3
0,2
0,1
AL
B'
B"
R B'FIG.
R B'CHR.
KO1
KO2
1
2
3
10⁻⁸ GRAMM

Abb. 37

Abb. 38

Prozentuale Abweichung (Ordinate) der empirischen Häufigkeiten von Chromatidbrüchen (B' pro Platte) von den entsprechenden POISSON - Verteilungen (Abßisse) mit den dazugehörigen Mutationsraten ($\bar{x}$).

(Vgl. Tab. 18)

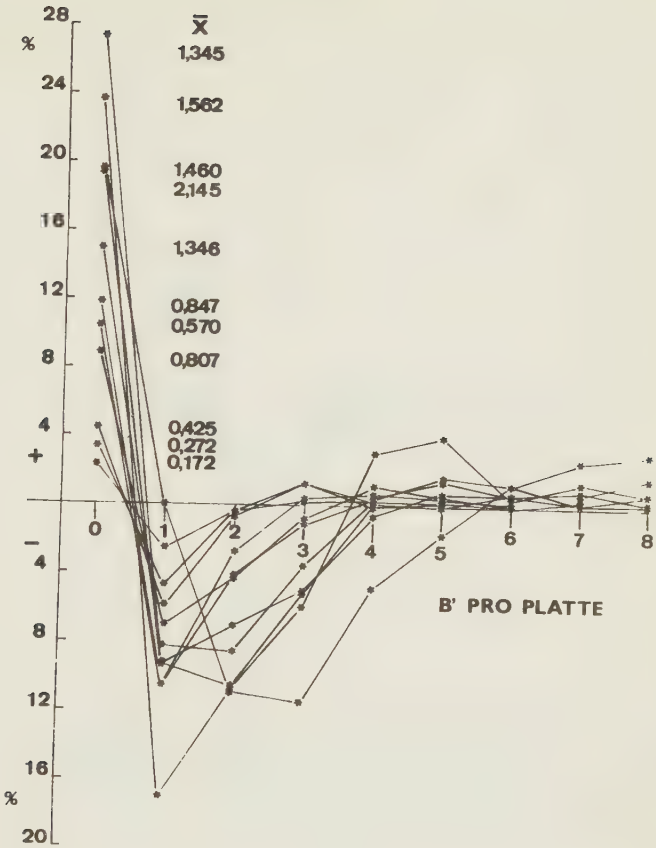

28
%
24
20
16
12
8
4
+
−
4
8
12
16
%
20
X̄
1,345
1,562
1,460
2,145
1,346
0,847
0,570
0,807
0,425
0,272
0,172
0
1
2
3
4
5
6
7
8
B' PRO PLATTE

Abb. 38

Abb. 39
Prozentuale Abweichungen (Ordinate) der empirischen Häufigkeiten von Translokationsfiguren (RB' pro Platte) von den entsprechenden POISSON-Verteilungen (Abßisse) mit den dazugehörigen Mutationsraten ($\bar{x}$).

(Vgl. Tab. 20)

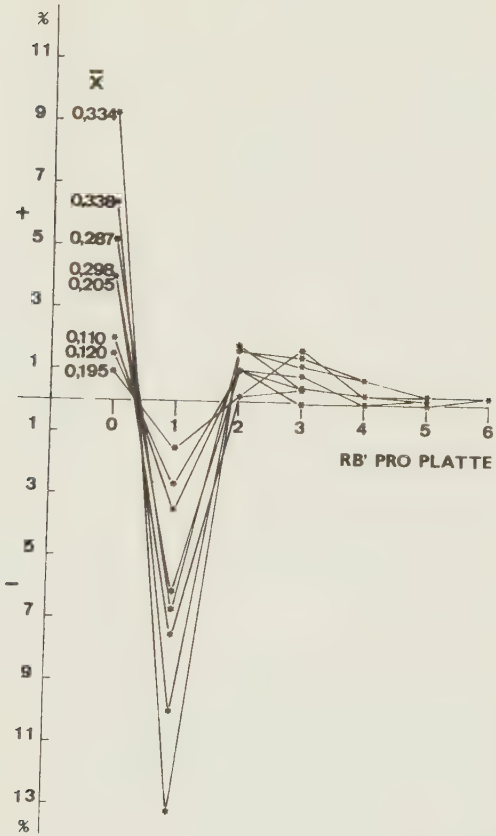

%
11
9
7
+
5
3
1
1
3
5
−
7
9
11
13
%
x̄
0,334
0,338
0,287
0,298
0,205
0,110
0,120
0,195
0
1
2
3
4
5
6
RB' PRO PLATTE

Abb. 39

Abb. 40

Empirische Häufigkeiten der achromatischen Läsionen (Anzahl AL, EMP.) bezogen auf die relativen Längen der Einzelchromosomen (ausgezogene Kurve, linke Ordinate) und der Chromosomengruppen (punktierte Kurve, rechte Ordinate).

(Vgl. Tab. 21 und 22)

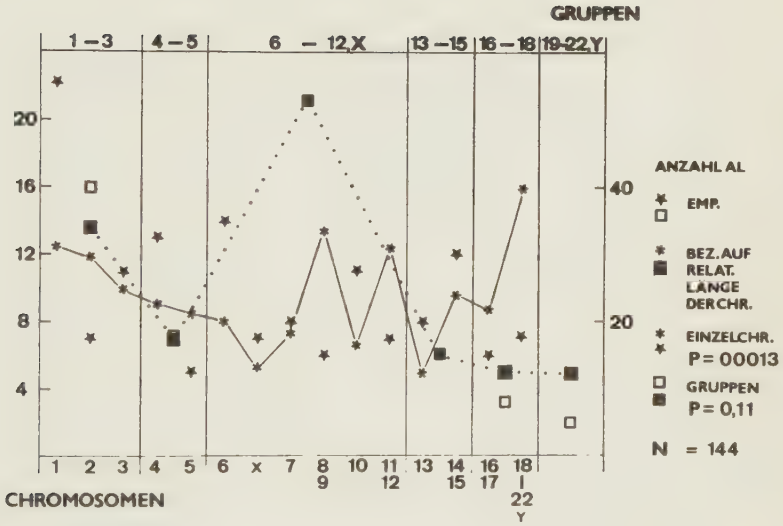

GRUPPEN
1 – 3
4 – 5
6 – 12,X
13 – 15
16 – 18
19-22,Y
20
16
12
8
4
40
20
ANZAHL AL
EMP.
BEZ. AUF RELAT. LÄNGE DER CHR.
EINZELCHR.
P = 00013
GRUPPEN
P = 0,11
N = 144
1 2 3 4 5 6 x 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 I 22 Y
CHROMOSOMEN

Abb. 40

Abb. 41
Empirische Häufigkeiten der Chromatidbrüche (Anzahl B', EMP) bezogen auf die relativen Längen der Einzelchromosomen (ausgezogene Kurve).

(Vgl. Tab. 23)

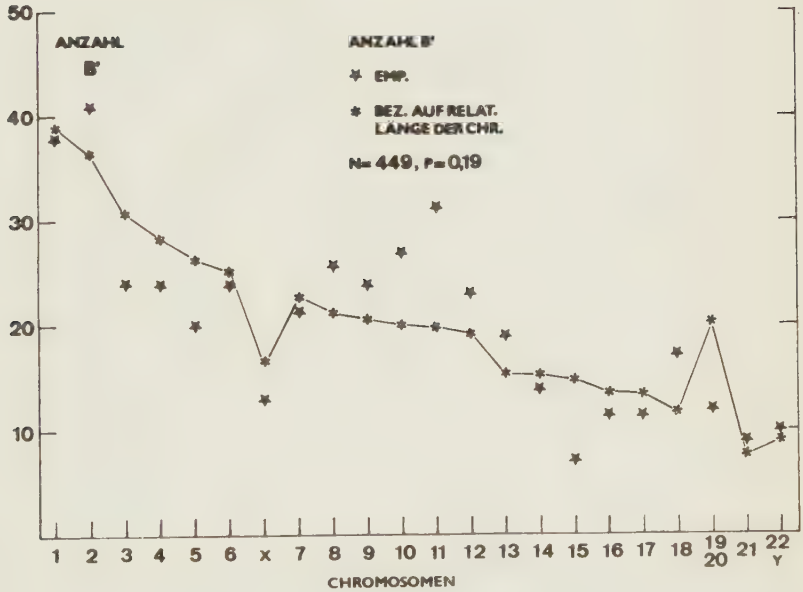

ANZAHL
B'
ANZAHL B'
EMP.
BEZ. AUF RELAT.
LÄNGE DER CHR.
N= 449, P= 0,19
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
X
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
Y
CHROMOSOMEN

Abb. 41

Abb. 42
Theoretische (ausgezogene Kurve) und empirische Verteilungen von achromatischen Läsionen (AL) auf dem langen Arm von Chromosom Nr. 1.

(Vgl. Tab. 25)

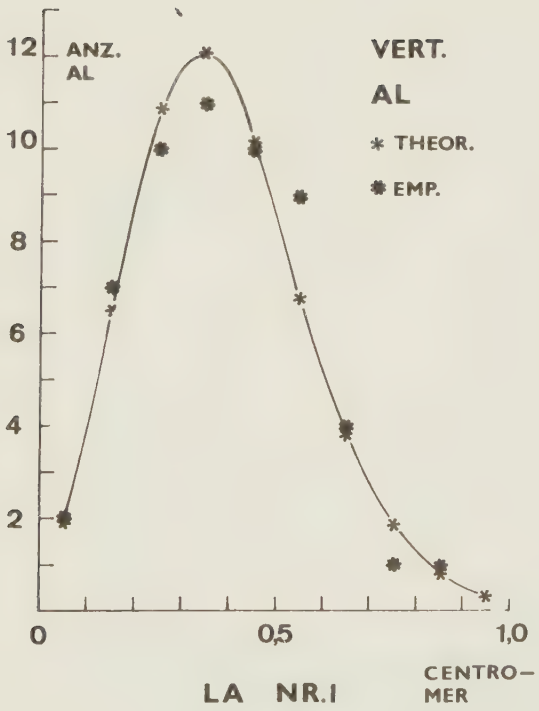


Abb. 42

Abb. 43
Theoretische (ausgezogene Kurve) und empirische Verteilungen von achromatischen Läsionen (AL) auf dem langen Arm von Chromosom Nr. 2.

(Vgl. Tab. 26)

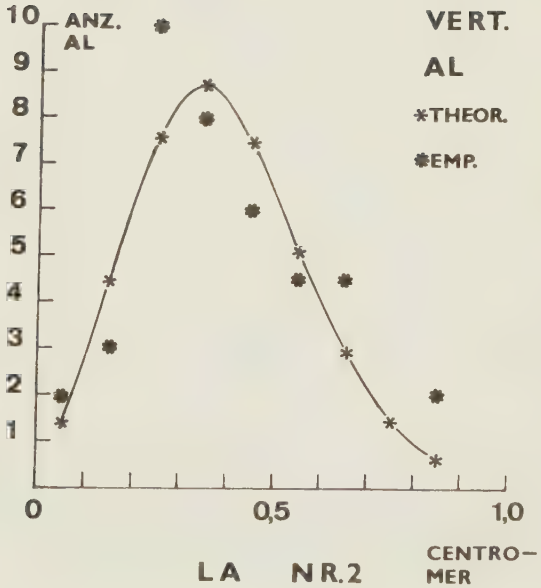


Abb. 43

Abb. 44

Theoretische (ausgezogene Kurven) und empirische Verteilungen (gleiche Symbole wie in den zugehörigen Kurven) von achromatischen Läsionen (AL), Chromatidbrüchen (B') und AL+B' auf den langen Armen der menschlichen Chromosomen. (B' nach Methode I).

(Vgl. Tab. 31, 36, 43)

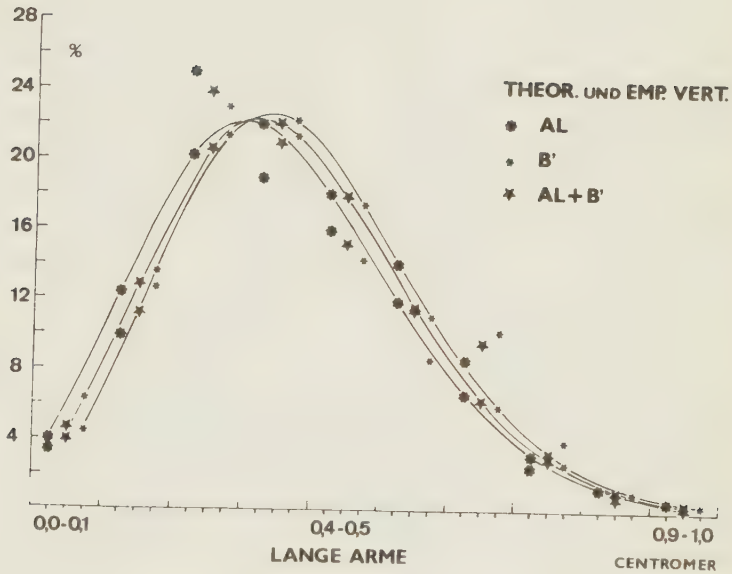

28
%
24
20
16
12
8
4
THEOR. UND EMP. VERT.
AL
B'
AL + B'
0,0-0,1
0,4-0,5
0,9-1,0
LANGE ARME
CENTROMER

Abb. 44

Abb. 45
Theoretische (ausgezogene Kurven) und empirische Verteilungen (gleiche Symbole wie in den zugehörigen Kurven) von achromatischen L sionen (AL), Chromatidbrüchen (B') und AL+B' auf den kurzen Armen der menschlichen Chromosomen. (B' nach Meßmethode I).

(Vgl. Tab. 33, 40, 44)

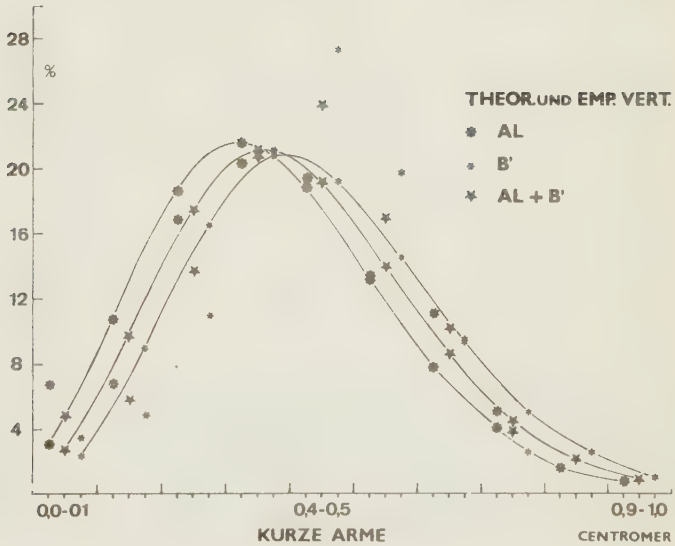

28
%
24
20
16
12
8
4
THEOR. UND EMP. VERT.
AL
B'
AL + B'
0,0-0,1
0,4-0,5
0,9-1,0
KURZE ARME
CENTROMER

Abb. 45

Abb. 46

Theoretische Verteilungen der Chromatidbrüche auf den langen Armen der menschlichen Chromosomen und die Chi^2-Werte des Vergleiches mit den empirischen Verteilungen.

Meßmethode I: quadratische Symbole (Vgl. Tab. 36 und 37)

Meßmethode II: sternförmige Symbole (Vgl. Tab. 38 und 39).

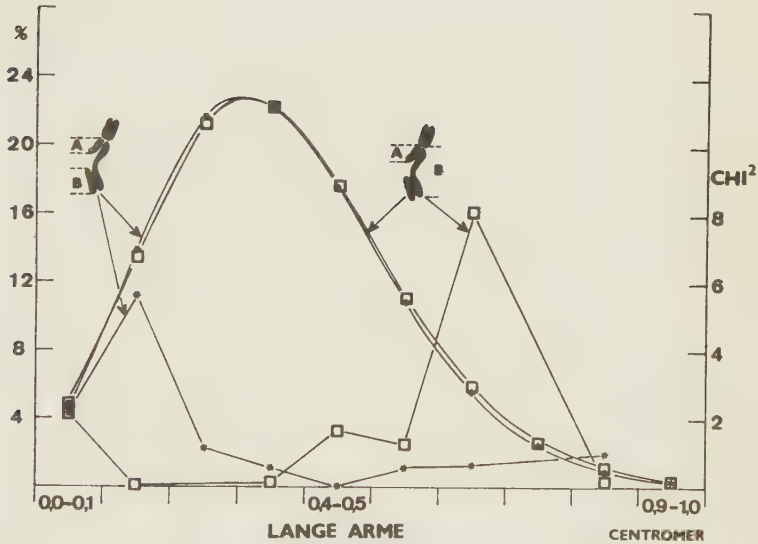

%
24
20
16
12
8
4
A
B
A
B
CHI²
8
6
4
2
0,0-0,1
0,4-0,5
0,9-1,0
LANGE ARME
CENTROMER

Abb. 46

Abb. 47

Theoretische Verteilungen der achromatischen Läsionen (AL) und Chromatidbrüche (B') auf langen und kurzen Armen der menschlichen Chromosomen.

Verteilung der Chromatidbrüche nach Meßmethode I.

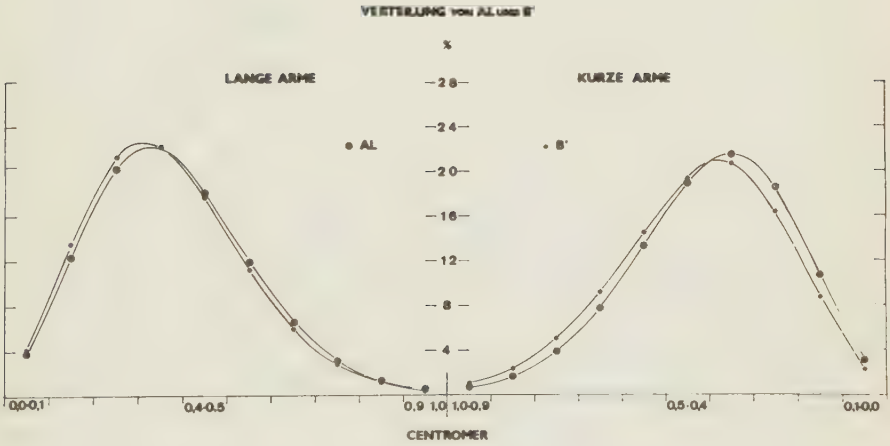

VERTEILUNG von AL und B'
%
LANGE ARME
KURZE ARME
28
24
20
16
12
8
4
AL
B'
0,0-0,1
0,4-0,5
0,9 1,0 1,0-0,9
0,5-0,4
0,1-0,0
CENTROMER

Abb. 47

Abb. 48
Beteiligung der einzelnen Chromosomen an Translokationsfiguren (RB', EMP) bezogen auf die relative Länge der Chromosomen nach dem DE VER - Report ohne X und Y. Die Daten entstammen den geordneten Platten aus den 24 und 32 Stunden Serien. Es wurden auch die Chromosomen erfaßt, die an Translokationsfiguren mit mehr als zwei Chromosomen beteiligt waren.
Ordinate: Empirische und theoretische RB'-Anzahlen.
Abßisse : Chromosomen.

(Vgl. Tab. 45)

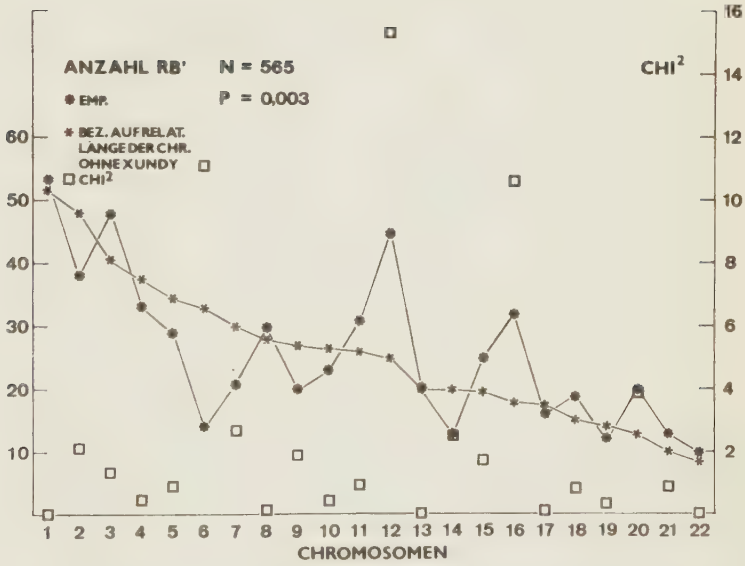

ANZAHL RB'
N = 565
P = 0,003
CHI²
● EMP.
* BEZ. AUF REL. AT. LÄNGE DER CHR. OHNE X UND Y
□ CHI²
60
50
40
30
20
10
16
14
12
10
8
6
4
2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
CHROMOSOMEN

Abb. 48

Abb. 49

Beteiligung einzelner Chromosomengruppen an Translokationsfiguren (RB', EMT) bezogen auf die relative Länge der Gruppen nach dem DEVER - Report ohne X und Y.

Die Daten entstammen den geordneten Platten aus den 24 und 32 Stunden Serien. Es wurden auch die Chromosomen erfaßt, die an Translokationsfiguren mit mehr als zwei Chromosomen beteiligt waren.

Ordinate: Empirische und theoretische RB'-Anzahlen.
Abßisse : Chromosomengruppen.

(Vgl. Tab. 40)

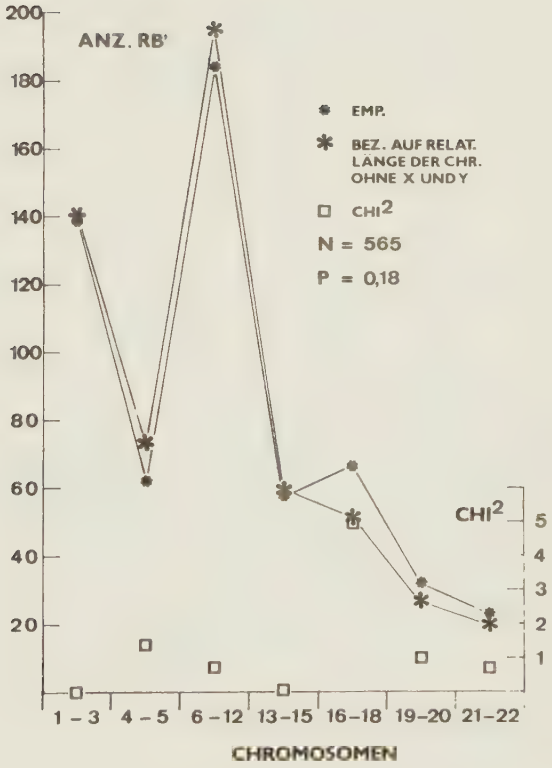

ANZ. RB'
EMP.
BEZ. AUF RELAT. LÄNGE DER CHR. OHNE X UND Y
CHI2
N = 565
P = 0,18
CHI2
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
5
4
3
2
1
1 – 3
4 – 5
6 – 12
13 – 15
16 – 18
19 – 20
21 – 22
CHROMOSOMEN

Abb. 49

Abb. 50
Kombinationshäufigkeiten der einzelnen Chromosomengruppen in Translokationsfiguren (RB', KOMB) bezogen auf die relative Länge der Gruppen nach dem DENVER - Report ohne X und Y.
Die Daten entstammen den geordneten Platten aus den 24 und 32 Stunden Serien. Es wurden nur Translokationsfiguren zwischen zwei Chromosomen erfaßt.
Ordinate: Theoretische und empirische Kombinationshäufigkeiten.
Abßisse : Chromosomengruppen.

(Vgl. Tab. 48)

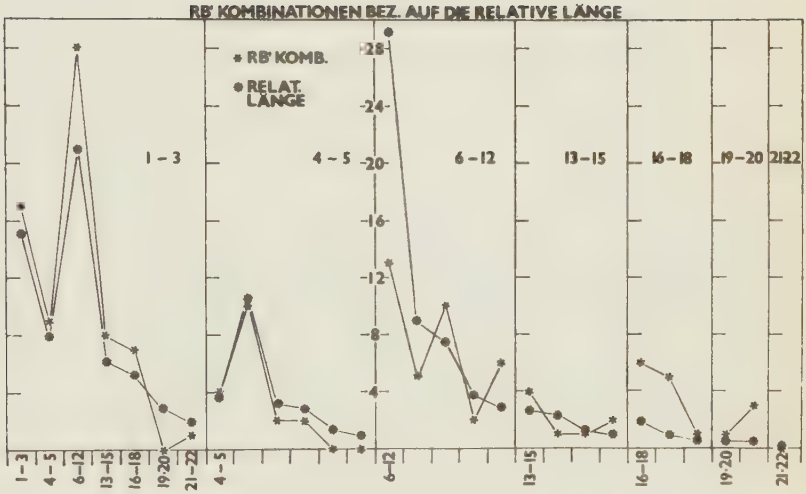

RB' KOMBINATIONEN BEZ. AUF DIE RELATIVE LÄNGE
* RB' KOMB.
* RELAT. LÄNGE
1 – 3
4 – 5
6 – 12
13 – 15
16 – 18
19 – 20
21 – 22
28
24
20
16
12
8
4
1–3
4–5
6–12
13–15
16–18
19·20
21–22

Abb. 50

Abb. 51

Beteiligung der einzelnen Chromosomengruppen an Translokationsfiguren mit sich selbst und mit den übrigen Gruppen bezogen auf die relative Länge der einzelnen Gruppen nach dem DENVER - Report ohne X und Y.

Die Daten entstammen den geordneten Platten aus den 24 und 32 Stunden Serien. Es wurden nur Translokationsfiguren zwischen zwei Chromosomen erfaßt.

Ordinate: Theoretische (große Sterne) und empirische (kleine Sterne) Kombinationszahlen.

Abscisse : Chromosomengruppen. Das letzte Punktpaar in Gruppe 19-22 bezieht sich auf 19-22 und nicht auf 19-20 wie es seiner Stellung in der Figur entspricht.

(vgl. Tab. 5.)

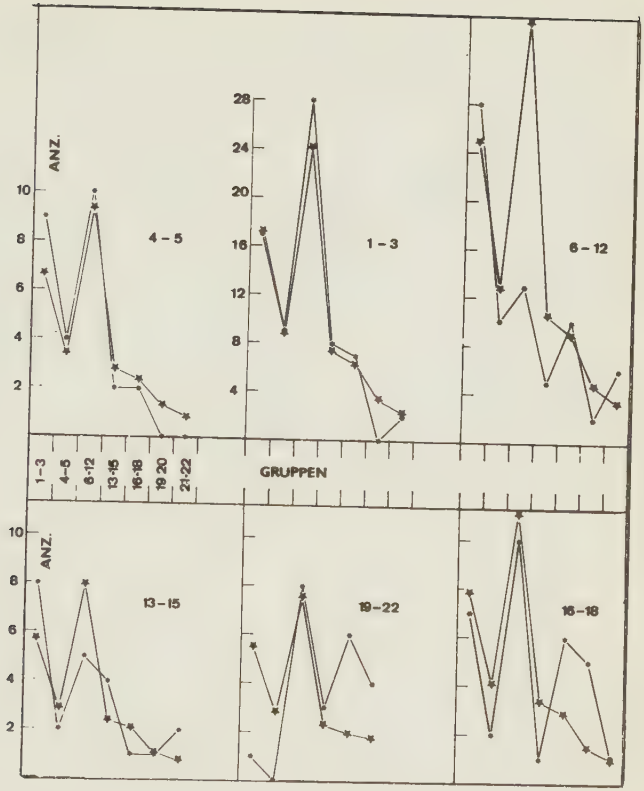

ANZ.
4 - 5
1 - 3
6 - 12
13-15
19-22
16-18
GRUPPEN
1-3
4-5
6-12
13-15
16-18
19-20
21-22

Abb. 51

Lebenslauf.

Am 19. Oktober 1938 wurde ich, Günter Obe, als einziges Kind des Architekten und Maurermeisters Erich Obe und seiner Frau Charlotte, geb. Volkmann, in Riesenburg/Westpreußen geboren. Dort wurde ich Ostern 1944 eingeschult. Nach weiterem Besuch von Grundschulen in Gresse/Mecklenburg und in Wilhelmshaven besuchte ich ab 1949 die Oberschule für Jungen in Wilhelmshaven. Aus dieser Schule ging die Max-Planck-Schule hervor, an der ich Ostern 1958 die Reifeprüfung ablegte.
Ich studierte an folgenden Universitäten:
An der Universität des Saarlandes in Saarbrücken von November 1958 bis Februar 1960, an der Philipps-Universität Marburg von April 1960 bis März 1963 und an der Freien Universität Berlin von Mai 1963 bis September 1965.